

**GRUNDLAGEN UND METHODEN
DER ARZNEIMITTELÜBERWACHUNG
IN DER PSYCHIATRIE**

JOSEF SCHERER

1986

Dissbui. München

1986





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0077

Aus der psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. H. Hipplius

Grundlagen und Methoden der Arzneimittelüberwachung in
der Psychiatrie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Josef Scherer

aus

München

1986

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. E. Rüther
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus
Dekan: Prof. Dr. W. Spahn

Tag der mündlichen Prüfung: 3.6.1986

<u>Inhalt</u>	Seite
0.0. Einleitung	1
0.1. Ziele der Arbeit	4
1. Grundlagen der Arzneimittelüberwachung	6
1.1. Therapieforschung, eine empirische Wissenschaft	6
Ziele und Methoden der Arzneimittelüberwachung; UAW sind weder reproduzierbar noch treten sie regelmäßig auf; Error and Trial; Die Entste- hung eines Paradigmas;	
1.2. Forschung in der Medizin	16
Naturwissenschaftliche Herleitung; systema- tische Auswertung ärztlicher Erfahrung;	
1.3. Begründungsebenen medizinischer Forschung	21
klinische Intuition; Mitteilung von Einzelfall- studien und Kasuistiken; klinische Beobachtungs- studien; kontrollierte randomisierte Studien;	
1.4. Grundlagen der Epidemiologie	26
Ziele der Epidemiologie; erklärende Forschung; Präventivforschung; Stadien der Krankheit; Induk- tion, Promotion; Expression; Remission; Latenz; Manifestationsdauer;	
1.5. Grundlagen der Ätiologie	30
Erstes Modell: Kochsche Trias; Unterschied: stren-	

ger Determinismus; modifizierter Determinismus;
Risikofaktor; Induktor; Promotor; Effektor; La-
tenz; Manifestationsdauer; prognostischer Faktor;
Anschuldigung als Risikofaktor; Ursache-Wirkungs-
Beziehung;

1.6. Arzneimittel als Risikofaktor 39

Biologische Arzneimittelwirkung; unerwünschte Arz-
neimittelwirkung; Einteilung der UAW; Ziele und
Aufgaben der Arzneimittelüberwachung;

1.7. Klinische Studien zur Arzneimittelüberwachung 44

experimentell; nicht experimentell; prospektiv;
retrospektiv; prolektiv; retrolektiv; randomisier-
ter klinischer Versuch; Kohorten-Studie; Fall-Kon-
troll-Studie; Arzneimittelüberwachung im strengen
Sinn; Spontanerfassung;

1.8. Typen der Arzneimittelüberwachung nach Finney 56

2. Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie 58

Prospektive Kohortenstudie;

2.1. Zielereignisse 60

UAW-verdächtiges Ereignis; Stufe einer UAW; Drug-
Monitor; Sensitivität; Spezifität; Validität; tat-
sächlich auftretende UAW; beobachtete UAW; algorithmisierte Entscheidungsverfahren;

2.2. Anschuldigungsmodus	66
Wahrscheinlichkeitsgrad der Anschuldigung; Gruppen- vergleich; Fallzahlschätzungen für Kohorten-Studien;	
2.3. Grundpopulation	73
2.4. Erhebungsmodus	73
Anamnesebogen; UAW-Bogen; Befundbogen; Abschlußbogen;	
2.5. Intensiv-Überwachung in der Psychiatrie (IDM)	75
Stichprobe; Studie vom Typ (P,I) nach Finney; Kohorten- studie; Fall-Kontroll-Studie;	
2.6. Organisierte Spontanerfassung (OSE)	76
Totalerhebung; Zielgrößen sind UAW-verdächtige Ereig- nisse der Stufe 3; Typ (P,II) bzw. Typ (E,I) nach Finney;	
2.7. Strategie der Auswertung	80
Große Menge von Einzeldaten; die drei Grundprobleme; medizinisches Sachproblem; technologisches Metho- denproblem der Computeranwendung; Problem der statistischen Auswertung; deskriptive und analy- tische Statistik;	
2.8. Syndrome in der Arzneimittelüberwachung	88
Medikamente sind multipotent wirksam; Symptom ist die Einheit der Beobachtung; Syndrom ist Gesamt- heit der Beobachtung; Diagnose beinhaltet auch eine Aussage zur Ätiologie; logische Interpreta- tion des Begriffes Syndrom; Ergebnisse einer Fak- torenanalyse über die Befunddaten der Arzneimittel überwachung in der Psychiatrie	

3. Diskussion	106
4. Zusammenfassung	123
5. Literatur	127

0.0. Einleitung

Durch Arzneimittel hervorgerufene Gesundheitsschäden sind kein Privileg des Industriezeitalters.

Bereits im Mittelalter, als aus Schwermetallverbindungen und konzentrierten Pflanzenextrakten hochwertige Arzneimittel gewonnen wurden, wird über unerwünschte Wirkungen berichtet. Fabricius Hildanus warnte bereits im Jahre 1634 seine Mitbürger vor dem damals weitverbreiteten Mißbrauch von Arzneimitteln.

Später zu Beginn des 19. Jahrhunderts führte Magendie die erste kontrollierte klinische Prüfung eines Arzneimittels durch. Er gab der ersten Gruppe das Prüfpräparat, der einen Kontrollgruppe ein Placebo, zubereitet aus Brot und Farbstoffen und der zweiten Kontrollgruppe kein Medikament. Die verheerendsten Wirkungen zeigten sich unzweifelhaft in der Verumgruppe.

Im Jahr 1880 wurde in England eine Untersuchung über Narkosezwischenfälle mit Chloroform veröffentlicht. Die Verfasser kamen zu dem Ergebnis, daß Chloroform wegen des atemdepressiven Effekts und der Kardiotoxizität ein gefährliches Medikament ist.

Robert Koch hat dann im letzten Jahrhundert mit seiner bekannten Trias eine Reihe von Bedingungen angegeben, bei deren Zutreffen man von einem Krankheitserreger sprechen darf. Seit dieser Zeit haben sich sowohl die naturwissenschaftlichen als auch die epidemiologischen Methoden zur Erforschung medizinischer Fragestellungen in breitem Rahmen durchgesetzt und können auf eine große Reihe überzeugender Erfolge verweisen.

Nach verschiedenen Arzneimittelkatastrophen wie den embryonalen Schäden nach Einnahme von Contergan im ersten Schwangerschaftsdrittel oder des Auftretens der Smon-Krankheit in Ostasien nach Einnahme des Magen-Darm-Mittels Mexaform wurde die Problematik der Arzneimittelleinnahme breiten Teilen der Bevölkerung und auch den Politikern bewußt, so daß große Studien zur Untersuchung der Verbreitung von Arzneimittelschäden unternommen wurden. Die bekannteste und erfolgreichste Studie zur Arzneimittelsicherheit ist sicherlich die von Jick und Slone in Boston im Jahr 1966 begonnene Studie. Seit dieser Zeit wurden in den verschiedensten Ländern vergleichbare Programme in das Leben gerufen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie, die seit 1979 an mehreren Universitätskliniken der Bundesrepublik und Westberlins durchgeführt wird. Mit der Studie soll ein Beitrag zur Entwicklung von Sensorsystemen zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen geleistet werden. Die Arzneimittelüberwachung

erstreckt sich dabei in Form einer prospektiven Kohortenstudie bei gleichzeitiger Einzelfallanalyse auf alle Anwendungen von Psychopharmaka bei psychiatrischen Patienten.

In der Arbeit werden einige, wichtig erscheinende Fragen aus dem Gebiet der Arzneimittelüberwachung herausgegriffen und aus medizinischer, wissenschaftstheoretischer und medizinstatistischer Sicht diskutiert. Der pragmatisch orientierte Begriff der Medizinstatistik wird dabei nicht gleichgesetzt mit herleitungstrenger mathematischer Statistik, es wird vielmehr versucht, die anstehenden Probleme unter dem Blickwinkel des praktisch Machbaren zu beschreiben und zu ihrer Lösung beizutragen. Ein vernünftiges Maß an Pragmatik ist notwendig, da sonst die bestehende Kluft zwischen Theorie und Praxis noch weiter vertieft würde, und damit Konsenslosigkeit und Handlungsunfähigkeit die Folgen wären.



0.1 Ziele und Fragestellungen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat die Arzneimittelüberwachung (AMÜ) zum Thema, insbesondere soll die Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie beschrieben und diskutiert werden. Dabei sollen die folgenden Themen und Fragestellungen bearbeitet werden:

- (1) Die Ziele und Methoden der Arzneimittelüberwachung als empirische Wissenschaft, die mit epidemiologischen Methoden arbeitet, sollen dargestellt werden.
- (2) Die Methoden empirischer Wissenschaft sollen kurz dargestellt werden, dabei soll auf die Error-and-Trial Methode Poppers und die Entstehung eines wissenschaftlichen Paradigmas nach Kuhn eingegangen werden.
- (3) Die Begründungsebenen ärztlicher Erfahrung, Experiment, Quasiexperiment, Kasuistiken und Einzelfallanalysen und klinische Intuition sollen kurz beschrieben und kritisch beleuchtet werden.
- (4) Die Grundlagen und Ziele der Epidemiologie sollen dargestellt werden.
- (5) Die Grundlagen und Methoden der Ätiologie sollen dargestellt werden, insbesondere soll auf das Modell des strengen Determinismus, wie es von Robert Koch vorgeschlagen worden ist, und auf ein Modell des modifizierten Determinismus eingegangen werden. Es sollen weiter die Begriffe Ursache einer Krankheit und Risikofaktor eingeführt werden.

(6) Der Begriff Risikofaktor Arzneimittel wird eingeführt, die Begriffe Arzneimittelwirkung und unerwünschte Arzneimittelwirkung sollen beschrieben werden.

(7) Die möglichen Formen klinischer Studien zur Arzneimittelüberwachung sollen dargestellt und auf ihre Tauglichkeit zur Untersuchung unerwünschter Arzneimittelwirkungen überprüft werden.

(8) Die Typeneinteilung von Finney klinischer Studien zur Arzneimittelüberwachung soll dargestellt werden und das Projekt Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie danach klassifiziert werden.

(9) Die Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie soll dargestellt werden, Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Intensivüberwachung (IDM) und der organisierten Spontanerfassung (OSE) sollen beschrieben werden.

(10) Es soll kurz auf die Strategie der statistischen Auswertung eingegangen unter besonderer Berücksichtigung der Tatsache, daß bei der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie eine quasiexperimentelle Beobachtungsstudie mit prospektivem Design vorliegt.

(11) Es soll auf die Frage eingegangen werden, ob sich Symptome oder Syndrome zur besseren Beschreibung von UAW eignen.

1. Grundlagen der Arzneimittelüberwachung

1.1. Arzneimittelüberwachung, eine empirische Wissenschaft

Ziel der Arzneimittelüberwachung ist die qualitative und quantitative Beschreibung des Wirkungsverlaufes einer Therapie am konkreten Patienten.

Es sollen also Voraussagen gemacht werden über zukünftige Ereignisse, die eintreten werden, wenn an einem Patienten eine bestimmte Therapie durchgeführt wird. Die Arzneimittelüberwachung ist somit eine kleine Schwester von Prophetie, technologischer Prognostik, Zauberei und Wissenschaft. Mit ihrer Hilfe sollen Handlungsanweisungen darüber gewonnen werden, was zu tun ist, um einen gewünschten Zustand herbeizuführen, oder zumindest, um einen befürchteten zu vermeiden.

Neben den unerklärlichen, den nicht mitteilbaren und nicht lehrbaren Methoden der Therapieforschung kommen vor allem sozialwissenschaftliche und naturwissenschaftliche Forschungsansätze zur Anwendung. Die Arzneimittelüberwachung steht somit zwischen Naturwissenschaften und historischen Wissenschaften. Das heißt, daß die induktive Forschungsmethode, deren strahlendes Modell die Physik ist, nicht die einzige Anweisung zum Vorgehen sein kann.

Mehr als in den Naturwissenschaften stellt sich in der Arzneimittelüberwachung die Frage nach der intersubjektiven Nachprüfbarkeit von Forschungsergebnissen.

In den Naturwissenschaften sind die beobachteten Erscheinungen in der Regel beliebig reproduzierbar, wie der freie Fall eines Körpers oder sie zeigen eine regelmäßige Wiederkehr wie der Sonnenaufgang. Nach Seiffert (1970) gilt daher: "Jeder, der ein normales Wahrnehmungsvermögen hat, der denken gelernt hat und der die entsprechende wissenschaftliche Ausbildung genossen hat, kann von einem anderen Forscher gemachte Beobachtungen und daraufhin abgeleitete Theorien auf ihre Richtigkeit überprüfen".

Bei der Arzneimittelüberwachung, vor allem bei der Untersuchung von unerwünschten Wirkungen, liegt eine prinzipiell andere Situation vor.

Bestimmte Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer medizinischen Therapie beobachtet werden, sind weder beliebig reproduzierbar, noch treten sie regelmäßig auf. Dieser Sachverhalt hat seine Ursache vor allem darin, daß die Rahmenbedingungen, unter welchen diese Ereignisse auftreten, nicht bekannt sind. Die Arzneimittelüberwachung ist somit weitgehend auf Beobachtungen von Phänomenen angewiesen, die nicht willkürlich herbeiführbar sind, und deren Randbedingungen selten vollständig bekannt und nur beschränkt veränderbar sind.

Gerade diese nicht wiederholbaren und ebensowenig vergleichbaren, da nie vollständig bekannten Versuchsbedingungen tragen neben den kleineren und größeren Mogeleyen und den notgedrungen unscharfen Definitionen und Beschreibungen zu der erfrischenden Vielfalt und Widersprüchlichkeit der medizinischen Forschungsergebnisse bei.

Die Kompliziertheit des biologischen Systems Mensch ist verwirrend. Strenge Erkenntnis im Sinne naturwissenschaftlicher Kausalitätsbeziehung ist zur Zeit nicht vorstellbar. Der Schluß vom Einzelfall auf die Allgemeinheit erscheint in der Therapieforschung nahezu unmöglich.

Die Arzneimittelüberwachung hat die Struktur einer Erfahrungswissenschaft, es sind bestenfalls Schlüsse vom Einzelfall auf die Allgemeinheit - sogenannte Induktivschlüsse - möglich. Es liegen einzelne Erfahrungsfälle vor, deren Symptome und Merkmale mehr oder weniger genau registriert, beobachtet, gemessen und bewertet werden können.

Diese Menge der Erfahrungsfälle ist fast nie mit der Gesamtheit aller möglichen gleichartigen identisch - viele Fälle sind praktisch nicht erreichbar, viele leben nicht mehr, viele leben noch nicht.

Untersucht wird in der Regel nur eine kleine Stichprobe, die manchmal von einem gütigen Beurteiler repräsentativ genannt wird. Genau genommen ist der Schluß von der Stichprobe auf die Gesamtheit logisch nicht zulässig und hat nur die Qualität einer Vermutung.

Universelle Grundlage jeder Erfahrungswissenschaft ist die systematisierte Beobachtung. Die als wesentlich vermuteten Sachverhalte müssen möglichst genau, vorurteilsfrei und unter Berücksichtigung der Rahmenbedingungen beobachtet und wirklichkeitstreu und vollständig aufgezeichnet werden. Mit Hilfe der die konkrete Beobachtung beschreibenden Protokollaussagen können dann manchmal einen Zusammenhang erklärende Hypothesen formuliert und daraus verallgemeinerte Voraussagen über zukünftige Ereignisse gemacht werden.

Voraussagen sind prinzipiell unsicher, unabhängig von Stamm- baum und Herkunft. Nach David Hume gibt es prinzipiell keine Möglichkeit, in logischer Strenge aus vergangener Erfahrung auf die Zukunft zu schließen. Daraus, daß bisher jeden Tag die Sonne aufgegangen ist, folgt nicht logisch, daß sie nochmals aufgehen wird. Nur weil etwas bisher immer so war, muß es nicht gleich weiter so bleiben. Es folgt nur, wenn vorausgesetzt wird, daß das, was in der Vergangenheit geschehen ist, unter gleichen Umständen in der Zukunft wieder geschehen wird. Von der Vergangenheit zur Zukunft führt nur die Brücke des Glau-

bens, den wir uns durch Gewöhnung erworben haben.

Die aus Hypothesen gewonnenen Voraussagen haben innerhalb der Erfahrungswissenschaften große Bedeutung erlangt. Vorhergesagte Ereignisse können durch gezielte und geplant ausgeführte prolektive Beobachtungen kontrolliert und systematisch beschrieben werden. Dagegen kann bei in der Vergangenheit zurückliegenden Ereignissen das häufig nur zufällig und möglicherweise für ganz andere Zwecke gesammelte Material nur retrolektiv und retrospektiv untersucht werden. Ein Experiment ist damit nicht mehr möglich. Nach Einstein ist jedoch die Kontrolle durch das Experiment triviale Voraussetzung für die Richtigkeit einer Theorie. Experimente gehen jedoch grundsätzlich von Voraussagen, die aus Hypothesen gewonnen wurden, aus. Nach Popper geht die Wissenschaft von der Einzelbeobachtung aus, formuliert deren Ergebnisse als Individualaussagen und versucht dann Allaussagen zu gewinnen, die dann einer weiteren empirischen Untersuchung zugänglich sind. Popper bestreitet, daß dabei sogenannte Induktivschlüsse, also Schlüsse vom Besonderen zum Allgemeinen zur Anwendung kommen. Er sagt, daß Wissenschaftler mit Phantasie begabte Menschen sind, die vom Einzelfall ausgehend Hypothesen, die die Form der Allgemeinheit hätten, Gesetzeshypothesen, aufstellten. Aus diesen Gesetzeshypothesen werden dann andere Allausagen,

sogenannte Konsequenzen abgeleitet, die dann empirisch überprüft werden können.

Sätze, die die logische Form der Allgemeinheit haben, können nur dadurch bestätigt werden, daß die Aussage an allen Individuen der Gesamtheit überprüft wird. Dies ist jedoch praktisch so gut wie nie möglich. Deshalb kann man nur versuchen, sie zu falsifizieren, wozu ja bekanntlich ein einziges Gegenbeispiel reicht.

Falls eine Konsequenz, zum Beispiel eine Vorhersage, einer Gesetzeshypothese falsifiziert werden kann, und die Schlüsse, die zu der Konsequenz geführt haben, logisch in Ordnung sind, ist die Gesetzeshypothese falsifiziert und muß verworfen werden. Sie wird dann durch eine andere Gesetzeshypothese ersetzt. Wissenschaftliche Erkenntnis folgt also der Regel " Trial-Error - Trial".

Somit ist der Schluß, daß in der Wissenschaft vom Einzelfall auf die Allgemeinheit geschlossen wird, ein Trugschluß. Tatsächlich würden Gesetzeshypothesen zuerst geahnt, dann behauptet, dann umstritten und schließlich mit empirisch überprüfbaren Konsequenzen auf Widersprüche zur Erfahrung untersucht. Der Boden des erfahrungsgemäß Gegebenen wird verlassen, die Hypothesen so lange verallgemeinert, bis sich Widersprüche einstellen.

Diejenigen Vermutungen, die dann schließlich als Gesetze akzeptiert werden, sind weder widerlegt, noch bewiesen. Sie sind lediglich im Augenblick nicht widerlegbar, sind glaubwürdig, weil sie zu keinem ernsthaften Zusammenstoß mit der Erfahrung geführt haben. Nach dem Grundsatz *in dubio pro reo* läßt man sie gelten. Die einzig sicheren Gesetze sind die falschen Gesetze.

Thomas S. Kuhn geht vom Begriff des Paradigma aus. Ein Paradigma ist eine wissenschaftliche Leistung, die folgende Merkmale aufweist: (1) Die Leistung ist neuartig genug, um eine beständige Gruppe von Anhängern anzuziehen, die ihre Wissenschaft bisher auf andere Art betrieben haben. (2) Die Leistung ist offen genug, um der neuen Gruppe von Fachleuten alle möglichen ungelösten Probleme zur Lösung zu stellen.

Um als Paradigma angenommen zu werden, muß eine Entdeckung oder eine Theorie besser erscheinen, als die mit ihr im Wettstreit liegenden, sie braucht jedoch nicht alle empirisch gefundenen Sachverhalte, mit denen sie konfrontiert wird, erklären. Die Theorie braucht also nicht wahr zu sein, sie muß nur besser sein, als die Konkurrenten.

Das Auftreten eines Paradigmas läßt allmählich die alten Schulen verschwinden. Zum Teil wird das Verschwinden der alten Schule durch den Übertritt ihrer Mitglieder zum neuen Paradigma verursacht.

Die Annahme eines Paradigmas erlaubt den Mitgliedern der Schule, sich von Grundlagenproblemen zu befreien, diese Probleme werden bereits in den Lehrbüchern für Anfänger und Fortgeschrittene im Einzelnen geschildert. Der Wissenschaftler braucht nicht mehr zu versuchen, sein Fachgebiet von den Grundprinzipien ausgehend unter Rechtfertigung jedes verwendeten Begriffes aufzubauen. Er kann sich also ausschließlich den subtilsten und esoterischsten Aspekte der Naturerscheinungen, mit denen sich eine Gruppe befaßt, widmen.

Durch die Annahme eines Paradigmas entsteht eine Periode der sogenannten Normalwissenschaft, die dann beendet ist, wenn Beobachtungen auftauchen, die durch das Paradigma nicht mehr zufriedenstellend erklärt werden können. Diese Anomalien werden zunächst nicht als Gegenbeispiele für das Paradigma betrachtet, obwohl Anomalien im Vokabular der Wissenschaftstheorie genau das sind. Die Wissenschaftler verhalten sich extrem konservativ und werden sich zahlreiche Artikulierungen und ad-hoc Modifizierungen ihrer Theorie ausdenken und werden versuchen, jeden scheinbaren Konflikt zu eliminieren. "Kein bisher durch das historische Studium der wissenschaftlichen Entwicklung hat irgend eine Ähnlichkeit mit der methodologischen Schablone der Falsifikation durch unmittelbaren Vergleich mit der Natur."

Nur wenn die Versuche der Elimination der Probleme keinen Erfolg haben, treten die sogenannten Anomalien auf, "deren

charakteristisches Merkmal ihr hartnäckiger Widerstand gegen jede Einordnung in die vorhandenen Paradigmata ist.

Es kommt nun zu einer unkontrollierten Wucherung konkurrierender Theorien - ein Begleitumstand wissenschaftlicher Krisen. Jedoch die Krise allein schafft noch keinen Wechsel des Paradigmas.

"Wenn eine wissenschaftliche Theorie einmal den Status eines Paradigmas erlangt hat, wird sie nur dann für ungültig erklärt, wenn ein anderer Kandidat vorhanden ist, der ihren Platz einnehmen kann. Die Entscheidung, ein Paradigma abzulehnen ist immer gleichzeitig die Entscheidung, ein anderes anzunehmen. Das Urteil, das zu dieser Entscheidung führt, beinhaltet den Vergleich beider Paradigmata mit der Natur und miteinander. Wenn eine neue Theorie den Status eines Paradigmas erreichen will, muß sie die Anomalien, die in der Beziehung des alten Paradigmas zur Natur bestehen, auflösen. In dem Prozess, in dem die zweite Theorie rezipiert wird, muß sie die erste verdrängen."

Die Wissenschaftler sehen nach einem Paradigmawechsel die Welt ihres Forschungsbereiches anders als vorher, manchmal fällt es ihnen wie Schuppen von den Augen. Soweit ihre einzige Beziehung zu dieser Welt darin besteht, was sie sehen und was sie tun, können wir wohl sagen, daß die Wissenschaft-

ler nach einer Revolution mit einer anderen Welt zu tun haben. Eine wissenschaftliche Revolution beinhaltet einen Wandel des Weltbildes.

1.2. Forschung in der Medizin

Wenn bei einem kranken Menschen nach langem Leiden kurze Zeit nach Einnahme eines Mittels die Zeichen der Krankheit - oder besser noch, die Krankheit selbst - zum Verschwinden kommen, so werden Arzt und Patient erleichtert feststellen, daß das Medikament geholfen hat und im erwünschten Sinne wirksam war.

Der Skeptiker hingegen, der dem munteren Treiben mit unbeeiliger Miene zugesehen hat, wird einwenden, daß die Krankheit auch aus anderem, unbekannten Grunde zu dieser Zeit zum Stillstand gekommen sein kann, und das Medikament somit ursächlich nichts mit der Heilung zu tun habe, die Behandlung daher letztlich überflüssig, lediglich zum Nutzen des Arztes, wenn nicht zum Schaden des Patienten gewesen sei.

Zur Klärung dieses Streites stehen im Wesentlichen zwei Wege offen.

Die eine Möglichkeit besteht darin, anerkannte Gesetzmäßigkeiten aus den verschiedensten Wissenschaften, so der Physiologie, Biochemie oder Pharmakologie heranzuziehen und mit deren Hilfe eine Kausalkette zu bilden, und somit die These der Heilung durch das Mittel oder das Gegenteil zu begründen. Die hiermit erhaltene Erklärung ist ebenso gewiß, wie die in

der Kausalkette verwendeten logischen Schlüsse gewiß sind, somit nach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Untersuchung sicher. Dies ist der Königsweg der medizinischen Forschung. Ausgehend von einer Diagnose und deren physiologischer und biochemischer Beschreibung und der pharmakologischen Charakterisierung des Medikamentes wird durch zulässige Schlüsse dessen Wirksamkeit abgeleitet. Dieser Weg ist ebenso wünschenswert wie gut und unumstritten. Die Frage der intersubjektiven Nachprüfbarkeit der Ergebnisse ist leicht beantwortbar, jeder in der Theorie bewanderte Forscher kann die theoretische Ableitung auf ihre Richtigkeit überprüfen.

Der Weg der strengen wissenschaftlichen Herleitung der Wirksamkeit eines Pharmakons ist - wenn überhaupt - nur unter großen Mühen und beträchtlichem Zeitaufwand gangbar. Es gibt bekannte und häufig verwendete Medikamente, herzwirksame Glykoside zum Beispiel, deren chemische Struktur, Bioverfügbarkeit, Compartmentverteilung, Plasmaproteinbindung, Elimination aus dem Körper, therapeutische Plasmakonzentration oder optimale Dosierung genauestens untersucht und bekannt sind, deren sinnvoller Einsatz in der Medizin seit Jahrhunderten relativ unumstritten ist, über deren cellulären Wirkmechanismus jedoch nach wie vor Unklarheit besteht und zu dessen Erklärung empirisch unbestätigte Vermutungen herangezogen werden müssen. Aus diesen Vermutungen ist der Schluß auf eine

Ursache-Wirkungs-Beziehung im Sinne streng wissenschaftlicher Kausalität nicht zwingend, ja nicht einmal zulässig. Es ist damit lediglich gezeigt, daß er nicht unmöglich ist.

Die zweite Möglichkeit, wie man empirische Erkenntnis in der Therapieforchung gewinnen kann, besteht in der systematischen Auswertung ärztlicher Erfahrung. Dazu muß jedoch erst die Frage geklärt werden, wann man von einem kausalen Zusammenhang sprechen will.

Ursache-Wirkungs-Beziehungen werden durch All-Sätze der Form " Bei allen Menschen wird unter bestimmten Umständen nach sachgemäßem Einsatz von Antibiotika eine Streptokokkeninfektion zum Stillstand gebracht " ausgedrückt. Damit ist das Problem des kausalen Zusammenhanges identisch mit dem Problem der Gültigkeit von empirischen Gesetzen, da Ursache - Wirkungs-Beziehungen eben die Gesetze sind.

Innerhalb der Erfahrungswissenschaften gibt es keine mit Gewissheit gültigen Gesetze, also gibt es auch keine sicheren Ursache-Wirkungs-Beziehungen. In den Naturwissenschaften hat sich gezeigt, daß es nicht determinierte Vorgänge gibt, die dennoch einer Kausalanalyse zugänglich sind. Dies gilt auch für biologische Systeme. Man ist deshalb dazu übergegangen, den deterministischen Begriff der streng logischen

Kausalität zu ersetzen durch den nichtdeterministischen Begriff der statistischen Kausalität. Man verzichtet darauf, Aussagen über das Schicksal des einzelnen Individuums zu machen, sondern beschreibt nur noch den Zustandsverlauf eines Kollektives im Ganzen. Kausalzusammenhänge werden nicht in logischen All-Sätzen ausgedrückt, sondern in statistischen Aussagen. Im einfachsten Falle wird die Wahrheitstafel der Aussagenlogik ersetzt durch die Vierfeldertafel der Statistik. ,

Statistische Aussagen sind im Gegensatz zu logischen Aussagen durch Einzelbeobachtungen weder verifizierbar noch falsifizierbar, da statistische Aussagen keinerlei Aussagen über Individuen sind, auch nicht sein können. Während in einer determinierten Theorie aus einem genau definierten Anfangszustand unter dem Einfluß einer genau definierten Störung ein genau definierter Folgezustand eintritt, und damit wahrheitsdefinite Aussagen über das zukünftige Schicksal eines Individuums gemacht werden können, ist dies bei einer statistischen Zustandsbeschreibung nicht der Fall. In einer nichtdeterminierten Theorie, und jede Theorie, die sich der Sprache der Statistik bedient ist nicht determiniert, kann aus einem genau bestimmten Anfangszustand und einer genau definierten Störung der Nachfolgezustand nicht eindeutig vorhergesagt werden. Es kann lediglich vorhergesagt werden, daß

sich das beobachtete Individuum mit einer nicht immer gewissen Wahrscheinlichkeit in einem der möglichen alternativen Folgezustände befinden wird. Der Lauf der Dinge ist damit nicht mehr bestimmt, in der Regel auch nicht exakt bestimmbar. Echte statistische Aussagen folgen einem Gesetz der Unschärfe oder Unbestimmtheit, man muß davon ausgehen, daß die verwendeten dynamischen Variablen zur Zustandsbeschreibung im allgemeinen nicht genau definierte Werte haben, sondern mit einer gewissen Unschärfe behaftet sind.

In der Praxis wird damit die strenge Orientierung an absoluten und "gültigen" Kriterien verlassen, die Gültigkeit einer Aussage wird ersetzt durch die subjektiven Begriffe der Konsensfähigkeit und Durchsetzbarkeit eines Urteils von kompetenten Fachleuten, auch wenn dieser Sachverhalt nicht immer offensichtlich wird.

Man einigt sich auf gewisse untere Schranken für die Wahrscheinlichkeit des Zutreffens einer Aussage, bevor diese Aussage als zutreffend akzeptiert und quasi zur weiteren Verwendung frei gegeben wird, die Signifikanzniveaus werden geboren. Dabei ist letztlich die Wahl des Signifikanzniveaus eine rein intuitiv fundierte Entscheidung, die durch kein rationales Urteil belegt werden kann. Ob man sich mit einer Fehlerschranke von 1%, 5% oder 27% zufrieden gibt, ist Sache des Vorurteils und weder aus der Erkenntnistheorie noch aus der Statistik ableitbar.

1.3 . Begründungsebenen medizinischer Forschung

Ziel des therapeutisch arbeitenden Mediziners ist die tätige Hilfe im Einzelfall, die Heilung oder Linderung der Beschwerden des von ihm behandelten Patienten. Der Therapeut setzt die abstrakten Erkenntnisse des Forschers in die Tat um, stellt sie auf die Beine, prüft, ob sie tatsächlich etwas bewegen können. Der Einzelne ist alles, die Gesamtheit nichts. Für den Forscher stellt sich die Welt anders dar. Er beobachtet den Einzelnen, obwohl ihn dieser wenig interessiert, er will Aussagen machen über Gruppen von Patienten, will fortschreiten vom Einzelfall mit all seinen Unabwägbarkeiten hin - zum allgemeinen Begriff. Ihn interessieren die verborgenen Prozesse, die im Einzelfall ablaufen und häufig doch nur in der Gesamtheit sichtbar werden. Das Meßbare, und das heißt das Nachmeßbare, bestimmt sein Weltbild, seine Beobachtungen müssen empirisch gewonnen werden, beschreibbar, mittelbar und wiederholbar sein (Überla, 1982), da sie sonst keinen Erkenntnischarakter im Hinblick auf Generalisierbarkeit haben und somit auch nicht als wissenschaftliches Erkenntnismaterial im Sinne des AMG gelten können.

Hölzel e. al (1982) und Überla (1982) unterscheiden vier Begründungsebenen der medizinischen Erfahrung, die nebeneinander bestehen und sich gegenseitig ergänzen. Es handelt sich um klinische Intuition, Mitteilung von Kasuistiken und Einzel-

fallstudien, klinische Beobachtungsstudien und kontrollierte randomisierte Studien.

Die klinische Intuition kann zu Recht als Mutter der medizinischen Erkenntnis bezeichnet werden, viele erfolgreiche Therapieformen sind der Intuition entsprungen, wurden zunächst von der Umwelt mit ungläubigem Staunen aufgenommen, bevor sie sich in einem über Jahre hinziehenden Prozess durchsetzen konnten. Die Quellen der Intuition sind vielschichtig, "sie reichen von den auf der Empirie aufbauenden theoretischen Überlegungen, über Analogieschlüsse, ungewohnte Betrachtungsweisen und Verknüpfung neuer und bekannter Erfahrungsinhalte bis hin zu jeder Form der explorativen Analyse systematischer Beobachtung". (Hölzel e. al., 1982). Eine Intuition ohne Empirie ist nicht vorstellbar, eine Empirie ohne Intuition folgt nur den ausgetretenen Pfaden, sie wirkt steril. Welche Aussagen dabei auch immer formuliert werden, es können nur Hypothesen ohne Beweiskraft sein. Durch überzeugende Darlegung der Einsichten kann dabei die Wichtigkeit und Relevanz der Fragestellung und die Eignung als Kandidat für ein neues Paradigma aufgezeigt werden.

Kasuistiken und Einzelfallstudien wären für den Forscher der einfachste Weg. "Es gibt keine Selektionsprobleme, keine Verständigungsschwierigkeiten bezüglich Hypothesen und Aussagen, der Vergleich mit der eigenen Erfahrung ist unproblematisch,

die Reproduzierbarkeit ist gewährleistet" (Hölzel e. a., 1982). Die Wirksamkeit einer Behandlung beim ersten Patienten legt die Behandlung beim nächsten nahe. Bei chronisch fortschreitender oder immer wiederkehrender Krankheit kann eine differenzierte Versuchsplanung eingesetzt werden, der Patient ist seine eigene historische Kontrolle, der Verlauf kann statistisch mit Zeitreihenanalyse untersucht werden. Ein weiteres und großes Gebiet für die Anwendung der Einzelfallanalyse ist die Untersuchung seltener oder unerwarteter Ereignisse, insbesondere der unerwarteten oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wo den behandelnden Arzt die Frage interessiert, ob ein von ihm beobachtetes Ereignis schon anderweitig unter der gleichen Therapie gesehen wurde. Auch bei der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie kommt die Einzelfallanalyse im Rahmen eines Kohorten-Ansatzes zur Anwendung. Generell kann gesagt werden, daß Berichte über unerwartete Arzneimittelwirkungen auf der Erkennbarkeit von kausalen Zusammenhängen im Einzelfall fußen.

Nach Hölzel e. al. (1982) sind Einzelfallstudien in besonderen Erkenntnissituationen indiziert und durchaus ausreichend.

Nicht randomisierte Beobachtungsstudie ist ein Oberbegriff für eine Vielfalt von Ansätzen, von der Basisdokumentation über Datenbanken als Krankheits- oder Therapieregister bis hin zu präzise definierten Therapiekohorten ohne oder mit zeit-

gleicher Vergleichskohorte. Prospektive Beobachtungsstudien sollten sich von der randomisierten klinischen Studie lediglich durch die fehlende Randomisierung unterscheiden.

Beobachtungsstudien werden häufig bei epidemiologischen Untersuchungen großer Populationen oder zur Arzneimittelüberwachung eingesetzt, wo eine Randomisierung der Population entweder aus ethischen oder wirtschaftlichen Gesichtspunkten nicht durchführbar ist. Bei der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie wird sowohl im OSE als auch im IDM ein prospektiver Kohortenansatz durchgeführt.

Die randomisierte Studie ist ein Versuch, naturwissenschaftliches Experimentieren in der Klinik und ärztlichen Praxis zu imitieren. Aus diesem Grunde wird die randomisierte Studie auch Experiment genannt, wobei von vielen Forschern bestritten wird, daß das, was da gemacht wird, Ähnlichkeiten zu einem Experiment besitzt (Harris and Fitzgerald, 1970; Comstock, 1978). Da im Augenblick keine bessere Alternative sichtbar ist, wird die randomisierte klinische Studie als die sicherste Informationsquelle in der klinischen Forschung angesehen.

Die genannten Begründungsebenen enthalten nach Überla (1982) in ihrer Reihenfolge auch eine Reihenfolge der sich steigenden Qualität empirischer Erfahrung. Wenn eine Erfahrung auf einer jeweils höheren Begründungsebene gemacht werden kann,

ist sie besser fundiert. Wenn eine Aussage auf einer niedrigen Ebene richtig ist und auf einer höheren Ebene widerlegt wird, so ist damit ein Indiz vorhanden, daß sie den Tatsachen nicht gerecht wird, also korrekturbedürftig ist. Konforme Fälle erhöhen den Bestätigungsgrad, machen es wahrscheinlicher, daß sich die Aussage im Kuhnschen Sinne durchsetzt, zu einem Paradigma wird. Solange eine Aussage auf einer niedrigen Begründungsebene besteht und auf einer höheren nicht widerlegt ist, muß sie im Popperschen Sinne als nicht falsifiziert und damit als vorläufig gültig betrachtet werden. Die Begründung empirischer Urteile in der Medizin folgt somit einem in Schichten angelegten logischen System, das hierarchisch geordnet ist.

1.4. Grundlagen der Epidemiologie

Epidemiologie ist eine empirische Wissenschaft, die sich mit dem Auftreten und der Verbreitung von Gesundheit, Krankheit und Tod befaßt. In der Regel sind nicht Aussagen über Individuen sondern Aussagen über Gruppen von Individuen, sogenannte Populationen, das Ziel epidemiologischer Forschung, wenn sich auch die Aussagen der Epidemiologie letztlich aus den Elementaraussagen über Individuen entwickeln. Es kann niemals eine Population im Gesamten beobachtet werden, der direkten Beobachtung zugänglich sind immer nur die einzelnen Fälle, aus denen sich das Kollektiv zusammensetzt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen machen sich als mehr oder weniger schwere Krankheiten bemerkbar. Aus diesem Grunde sind UAW auch ein Gegenstand der epidemiologischen Forschung und können erfahrungsgemäß mit diesem Ansatz erfolgreich untersucht werden, so daß sich die Arzneimittelüberwachung als fester Bestandteil der Epidemiologie etablieren konnte.

Im folgenden sollen kurz die Ziele der Epidemiologie dargestellt werden:

Die wichtigsten Ziele der Epidemiologie sind:

- (1) Beschreibung des Gesundheitszustandes einer bestimmten Bevölkerungsgruppe durch Aufzählen von Krankheiten, Bestimmung von relativen Häufigkeiten und Beobachtung wichtiger Trends.
- (2) Erklärung der Ätiologie von Krankheiten durch die Bestimmung ursächlicher Faktoren und durch die Untersuchung des Ausbreitungsmodus.
- (3) Vorhersage der Häufigkeit des Auftretens bestimmter Krankheiten und der Verteilung in einer vorgegebenen Population.
- (4) Kontrolle der Ausbreitung von Krankheiten durch Verhinderung neuer Ausbrüche.

Epidemiologie spielt sich also in zwei Ebenen ab, der Ebene der verstehenden Forschung und der Ebene der Prävention von Krankheiten. Im Rahmen der erklärenden Forschung werden Beobachtungen gesammelt, um das Wissen um die zu untersuchenden Krankheiten zu vermehren. Im Rahmen der präventiven Interventionsforschung werden Informationen gesammelt, die dann später als Grundlage praktischer Entscheidungen in der Gesundheitspolitik verwendet werden können. Informationen über UAW sind beispielsweise derartige Informationen, die beim Widerruf der Zulassung eines Stoffes als Arzneimittelmittel eine

große Rolle spielen können.

Nach Rothmann (1981) können im Verlauf einer Krankheit vier Stadien unterschieden werden:

(1) Beginn des ätiologischen Prozesses, der die Krankheit als Folge nach sich ziehen kann. Falls es sich bei der beobachteten Krankheit um eine UAW handelt, ist damit der Beginn der induzierenden Medikamentengabe gemeint.

(2) Beginn des pathologischen Prozesses, der unweigerlich zum Ausbruch der Krankheit führt, beispielsweise die Enzyminduktion nach Gabe eines Medikamentes.

(3) Das Erscheinen der Krankheit in Form von klinischen Zeichen oder Symptomen, bei UAW ist damit das erste Auftreten gemeint.

(4) Abklingen der Krankheit durch Gesundung, Remission, deutliche Verschlechterung oder Tod.

Den zeitlichen Verlauf einer Krankheit kann man dann entsprechend in drei aufeinanderfolgende Prozesse einteilen, in Induktion, Promotion und Expression.

Die Induktion ist der Zeitraum zwischen Beginn des ätiologischen Prozesses und Beginn des pathologischen Prozesses.

Die Promotion beginnt mit dem pathologischen Prozess und endet mit der klinischen Erscheinung der Krankheit.

Die Expression beginnt und endet mit den klinischen Erschei-

nungen der Krankheit. Statt Expression wird häufig auch der Ausdruck Manifestationsdauer gebraucht.

Da Induktion und Promotion in der Regel schwer gegeneinander abgrenzbar sind, werden sie zur Latenz zusammengefaßt.

Eine akute Krankheit ist akut in der Latenz und akut in der Manifestationsdauer wie Frühdyskinesien. Eine chronische Krankheit kann chronisch in der Latenz sein wie akute schizophrene Episode, oder chronisch in der Manifestationsdauer wie Syphilis oder chronisch in beidem wie chronische Schizophrenie.

1.5. Grundlagen der Ätiologie

Ätiologie ist die Lehre von den Krankheitsursachen, ihren gegenseitigen Wechselwirkungen und ihrem relativen Einfluß auf Ausbruch und Schwere einer Krankheit.

Als erstes Modell für die ätiologische Forschung führte Robert Koch bereits im letzten Jahrhundert die folgenden drei Kriterien ein, die erfüllt sein sollten, bevor ein Agens als Ursache für eine Krankheit angesehen werden sollte:

- (1) Das Agens muß in jedem Krankheitsfall nachweisbar sein.
- (2) Das Agens soll bei keiner anderen Krankheit als zufälliges und nicht pathologisches Ereignis nachgewiesen werden.
- (3) Das Agens muß aus dem Körper in reiner Form isolierbar sein und die Krankheit in einem vulnerablen Tier hervorrufen können.

Das Koch'sche Modell ist ein Modell der strengen Deterministik. Man unterscheidet dabei zwischen notwendigen, hinreichenden und notwendigen und hinreichenden Ursachen für eine Krankheit. Zur Erläuterung dieser Begriffe auf semantischer Ebene benutzen wir eine Häufigkeitstafel, die eine gewisse Verwandtschaft mit der Wahrheitstafel für die Implikation aus der Aussagenlogik aufweist:

möglicher Effekt	möglicher pathogener Faktor	
	exponiert	nicht exponiert
Fall	a	b
kein Fall	c	d

Ein Ereignis ist notwendige Ursache einer Krankheit, wenn das Ereignis in jedem Fall vor der Erkrankung auftritt, wenn in der Häufigkeitstafel also $b=0$ gilt.

Ein Ereignis ist hinreichende Ursache einer Krankheit, wenn auf jeden Fall dem Auftreten des Ereignisses die Krankheit folgt, wenn also in der Häufigkeitstafel $c=0$ gilt.

Ein Ereignis ist notwendige und hinreichende Ursache für eine Krankheit, wenn die Krankheit dann und nur dann auftritt, wenn vorher das Ereignis aufgetreten ist, wenn also $b=0$ und $c=0$ gilt.

In der Trias von Koch ist die Bedingung (1) eine notwendige, die Bedingung (2) eine spezifische und die Bedingung (3) eine hinreichende Voraussetzung für die Kausalitätsbeziehung.

Die Modelle des strengen Determinismus können nur dann angewendet werden, wenn ein Krankheitsprozess spezifisch sowohl bezüglich der Wirkung als auch bezüglich der Ursache ist.

Dies heißt jedoch, daß ein Agens genau eine und keine andere Wirkung nach sich zieht und eine Krankheit genau eine und keine andere Ursache hat. Diese Aussage trifft für viele Krankheiten nicht zu und ist für die Untersuchung von UAW sicher nicht anwendbar.

Ursache-Wirkungsbeziehungen in der Arzneimittelforschung müssen generell als multifaktoriell und multipotent angesehen werden. Medikamente sind erfahrungsgemäß multipotent, haben mehrere Wirkungen. Die durch Arzneimittel hervorgerufenen Schädigungen sind bezüglich ihrer Erscheinungsformen mit der Lues oder Tuberkulose verglichen worden, die früher als die großen Nachahmer von Krankheitsbildern galten. Andererseits haben UAW in der Regel eine multifaktorielle Genese, sie treten nicht immer und bei jedem auf, manifestieren sich nur dann, wenn im Wechselspiel von exponiertem Organismus und induzierendem Medikament bestimmte hinreichende Faktoren eingebracht werden. Die Reaktionsfähigkeit des Organismus auf Noxen verschiedener Art ist begrenzt, demzufolge sind es auch die Wirkungen, welche Medikamente an den verschiedenen Organen und Systemen des Körpers hervorbringen.

Das Modell des strengen Determinismus hat sich als zu eng für den praktischen Gebrauch erwiesen. Deshalb wurde dieses Modell erweitert, zum Modell des "modifizierten Determinis-

mus", das die Beschreibung multifaktorieller Ursache-Wirkungs-Beziehungen ermöglichen soll Rothmann (1976) Dabei werden die möglichen Ursachen einer Krankheit in unabhängige Cluster eingeteilt, wobei dann jedes Cluster als hinreichende Ursache behandelt wird. Die Wirkung eines Clusters ist von dem Zustand der Elemente der anderen Cluster unabhängig, innerhalb eines Clusters hängt die Wirkmöglichkeit eines Elementes im Sinne einer Interferenz von den anderen Elementen ab. Dieses Modell ist den Tatsachen besser angepaßt als der strenge Determinismus, versagt jedoch dann, wenn ein Element als zu zwei Clustern zugehörig betrachtet werden muß, oder wenn bei Arzneimitteln zum Beispiel ein Effekt durch Potenzierung zu Stande kommt. Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Tatsache, daß das Zustandekommen von Arzneimittelwirkungen nicht nur von beobachtbaren Variablen, sondern auch von nicht beobachtbaren Variablen, wie zum Beispiel von der Vulnerabilität eines Organismus abhängt.

Das Wissen über die Prozesse, welche die Krankheiten hervorrufen, ist begrenzt. Das Wissen über die Pathomechanismen, welche zum Auftreten von Arzneimittelwirkungen, UAW insbesondere, führen, ist nahezu vernachlässigbar klein. Aus diesem Grunde ist man in der Epidemiologie dazu übergegangen, nicht mehr von Ursachen im deterministischen Sinne zu reden, sondern

von sogenannten Risiko-Faktoren. Ein Risiko-Faktor ist ein Ereignis, von dem man annimmt, daß es einen gewissen Einfluß auf das Auftreten einer Krankheit haben könnte. Es handelt sich dabei schlimmsten Falls um ein Ereignis, von dem lediglich nicht gezeigt werden kann, daß es in keinem Zusammenhang mit dem Ausbruch der Krankheit steht.

Ein Faktor, der eine ätiologische Wirkung hat und die Promotion beeinflusst, heißt Promotor; ein Faktor der keine ätiologische Beziehung zur Krankheit hat, jedoch den Ausbruch beeinflusst, heißt Effektor und Faktoren, die die Prognose einer Krankheit beeinflussen, heißen prognostische Faktoren

Damit ein Ereignis als Risiko-Faktor angeschuldigt werden kann, müssen nach MacMahon and Pugh (1970) und nach Nagel and Neef (1979) mindestens drei Voraussetzungen erfüllt sein:

(1) Es muß ein erkennbarer Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Krankheit bestehen.

(2) Nach dem Kausalitätsprinzip muß eine Ursache vor der Wirkung, also der Faktor vor der Krankheit, auftreten. Es reicht nicht, daß Faktor und Krankheit bei den gleichen Personen unabhängig vom zeitlichen Verlauf nachgewiesen werden.

(3) Der festgestellte Zusammenhang beruht nicht auf einem fehlerhaften Schluß.

Medikamente können bei Krankheiten sowohl als Promotoren wie

Neuroleptika beim Parkinsonoid, als auch als Effektoren wie Benzodiazepine bei Myasthenia Gravis, und auch als prognostische Faktoren wie trizyklische Antidepressiva bei bestimmten Herzerkrankungen auftreten.

Falls eine Ursache-Wirkungs-Beziehung festgestellt werden soll, müssen zunächst mögliche andere Erklärungen für das beobachtete Phänomen ausgeschlossen werden. Falls dies nicht gelingt müssen alle nicht ausgeschlossenen Erklärungen als Risikofaktoren beibehalten werden. Dies führt bei der Arzneimittelüberwachung zu der Anschuldigungen von Kombinationen von Medikamenten als induzierendem Agens.

Seit den fünfziger Jahren werden in den USA große Anstrengungen unternommen, die durch Rauchen hervorgerufenen Gesundheitsschäden mit epidemiologischen Methoden zu untersuchen. Ein Nebenergebnis dieser Arbeit sind Versuche, den Begriff der Ursache-Wirkungs-Beziehung genauer zu definieren. Hier sollen in kurzer Form die von Bradford-Hill (1971) vorgeschlagenen Kriterien für die Postulierung einer Kausalitäts-Beziehung wiedergegeben werden.

(1) Strenge des Zusammenhanges: Je strenger ein Zusammenhang ist, um so geringer ist die Wahrscheinlichkeit, daß das Unter-

suchungsergebnis auf fehlerhafter Forschung beruht.

(2) Dosis-Wirkungs-Beziehung: Die Beobachtung, daß Häufigkeit oder Schwere einer Krankheit von der Dosis eines Agens abhängt, erleichtert die Kausalanalyse in vielen Fällen. Falls ein derartiger Effekt fehlt, kann nach einem Schwelleneffekt oder einem Sättigungs-Effekt gesucht werden.

(3) Positiver zeitlicher Zusammenhang: Wesentlich ist, daß die Ursache vor der Wirkung auftritt. Diese trivial erscheinende Bedingung ist jedoch gerade bei Langzeituntersuchungen schwer erfüllbar.

(4) Widerspruchsfreiheit der Beobachtungen: Falls alle Studien, die sich mit dem selben Gegenstand beschäftigen, zu vergleichbaren Ergebnissen führen, ist die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhanges naheliegend. Dieses Kriterium gewinnt insbesondere dann an Bedeutung, falls mit den Studien verschiedene Grundpopulationen untersucht werden. Konforme Studien erhöhen den Bestätigungsgrad einer Aussage.

(5) Biologische Plausibilität der Hypothese: Falls ein hypothetischer Effekt im Einklang mit bekannten biologischen Gesetzmäßigkeiten steht, spricht dies für eine kausale Interpretation der Beziehung der beobachteten Ereignisse. Auf dem Stand des heutigen Wissens kann von postulierten Ursache-Wirkungs-Beziehungen jedoch nicht verlangt werden, daß sie mit naturwissenschaftlicher Strenge nachvollziehbar sein müssen. Im Allgemeinen läßt man epidemiologisch gefundene Zusammenhänge um so eher gelten, je weniger naturwissenschaftlich gesichertes Wis-

sen darüber bekannt ist.

(6) Kohärenz der Beobachtungen: Falls die aufgestellten Hypothesen in keinem ernsthaften Widerspruch zu bisher bekanntem Wissen über Wesen und Verlauf der Krankheit stehen, kann dies als Bestätigung für den vermuteten kausalen Zusammenhang angesehen werden. Im Wesentlichen handelt es sich bei diesem Kriterium um eine Kombination der Kriterien von der Widerspruchsfreiheit und von der biologischen Plausibilität.

(7) Spezifität des Zusammenhanges: Falls der verdächtige Faktor bei nur einer Krankheit gefunden wird, also ein monopotenter Faktor vorliegen könnte, oder falls bei der untersuchten Krankheit nur ein Faktor gefunden wird, also eine monokausale Genese naheliegend ist, spricht dies für die Annahme einer Kausalitätsbeziehung. Dieses Kriterium kann nur zur Bestätigung, nicht zur Widerlegung einer Ursache-Wirkungs-Beziehung verwendet werden, da erfahrungsgemäß multifaktorielle Genese und multipotente Folgen die Regel darstellen.

Die genannten sieben Kriterien sind ein hilfreiches Instrument bei der Untersuchung, ob eine Exposition oder ein anderes Ereignis einen Risikofaktor für eine Erkrankung darstellt. Daher haben diese Kriterien auch in der Arzneimittelüberwachung eine gewisse Bedeutung erlangt, sie haben bei

Entstehung verschiedener standardisierter Algorithmen, die zur Quantifizierung der Kausalitätsbeziehung zwischen induzierendem Medikament und resultierender UAW verwendet werden, eine große Rolle gespielt. Es ist jedoch einsichtig, daß keines der genannten Kriterien eine notwendige oder hinreichende Bedingung für das tatsächliche Vorhandensein einer Ursache-Wirkungs-Beziehung darstellt. Tatsächlich führt eine strikte Orientierung an den genannten Kriterien ohne Berücksichtigung anderer Gesichtspunkte zu Fehlurteilen (Hill, 1971).

1.6. Arzneimittel als Risikofaktor

Ein eingenommenes Arzneimittel stellt in erster Linie eine körperfremde Substanz dar, mit der sich der Organismus auseinandersetzen muß und die zu einer spezifischen oder unspezifischen Reizantwort - der Arzneimittelwirkung - führen kann. Nach Wellhöner (1982) versteht man unter einer biologischen Arzneimittelwirkung eine Änderung des Zustandes des biologischen Systems, die ursächlich bedingt ist durch Art, Dosis und Applikationsform des Stoffes. Sie ist qualitativ durch die Wirkungsart, quantitativ durch die Wirkungsstärke und zeitlich durch Induktion, Promotion und Expression definiert. Die Randbedingungen, unter denen Arzneimittelwirkungen stattfinden, sind nicht vollständig bekannt, es handelt sich vor allem um nicht beobachtbare Eigenschaften des Organismus. Aus diesem Grund können unerwartete Wirkungen nach Einnahme einer Arznei eintreten.

Man kann Arzneimittelwirkungen nach ihrem Nutzen in erwünschte und unerwünschte Wirkungen (UAW) einteilen. Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung ist eine Wirkung des Arzneimittels, die sich für den Zustand des Patienten ungünstig auswirkt. Ob eine Arzneimittelwirkung erwünscht oder unerwünscht ist, hängt ab von der Indikation des Arzneimittels, wie man aus folgenden Bei-

spielen ersehen kann. Die Sulfaharnstoffe wurden zunächst nur wegen ihrer antibakteriellen Wirkung bei der Behandlung von Infektionskrankheiten geprüft. Als unangenehme UAW, die zu schwerwiegenden Zwischenfällen führte, stellte sich der Blutzucker-senkende Effekt ein. Clonidin war zunächst als nasaler Vasokonstriktor in die klinische Prüfung gegangen und wurde nur dank eines Selbstversuches, bei dem der betreffende Arzt unangenehme Sensationen empfand und eine Senkung des Blutdruckes feststellte, weiter auf seine antihypertensiven Eigenschaften untersucht (Graubner u. Wolf, 1966; Gross, 1982). In beiden Fällen ist die unerwünschte Wirkung des Medikamentes zur erwünschten geworden.

Unerwünschte Wirkungen können eingeteilt werden in Nebenwirkungen, Unwirksamkeit, Mißbrauch und pharmazeutisch bedingte UAW. Nebenwirkungen sind als toxische UAW - bei geringer therapeutischer Breite - als Begleitwirkung, als durch Interaktion mit anderen Stoffen bedingte UAW bekannt. Die Unwirksamkeit kann man aufteilen in primäre Unwirksamkeit und Wirksamkeitsverlust bei längerem Gebrauch. Mißbrauch tritt auf als Sucht, Suicid und Vergiftung. Es gibt pharmazeutisch bedingte UAW in Folge mangelnder Haltbarkeit und in Folge schlechter Verpackung (Kewitz, 1978).

Eine UAW kann akut auftreten wie die Allergie oder Toxizität,

sie kann mit chronischer Latenz auftreten wie Kanzerogenität und sie kann chronisch in der Manifestationsdauer sein wie Leberzellschädigungen. Ein Arzneimittel kann für eine Krankheit Induktor, Promotor, Expressor und prognostischer Faktor sein.

Die Mechanismen, durch die UAW zustandekommen, sind teils bekannt, teils unbekannt, einige sind vermeidbar, andere sind unvermeidbar. Eine Gesetzmäßigkeit oder eine Logik, auf die sich die Annahme gründen ließe, daß zwischen der therapeutischen Wirksamkeit und der Schwere von UAW zwangsläufig eine Proportionalität besteht, gibt es nicht. Viele UAW lassen sich aus dem pharmakologischen und toxikologischen Profil der Arzneien ableiten und sind somit vorhersehbar, wenn auch häufig nicht an alle Möglichkeiten gedacht wird. Als Ursachen von UAW kann man relative Überdosierung infolge vermehrter Empfindlichkeit oder verminderter Elimination, Mitreaktion spezifischer Rezeptoren in anderen Organen, Reaktionen mit unspezifischen Rezeptoren im Zielorgan oder in anderen Organen, pharmakogenetische Besonderheiten, allergische Reaktionen, besondere physiologische Zustände, pathologische Zustände, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, durch Arzneimittel hervorgerufene Zustandsänderungen wie veränderte Darmflora oder Immunreaktionen oder Kreislaufreaktionen oder Hormonregulationen und schließlich nachhaltige Veränderungen der Nukleinsäuren aufführen (Kewitz, 1978; Gross 1982).

Arzneimittel, also Stoffe, die zur Linderung oder Heilung eines krankhaften Zustandes eingesetzt werden, sind ihrerseits selbst Risikofaktoren für bestimmte Krankheiten, die schwerwiegend, lebensbedrohlich, ja sogar tödlich sein können. Durch Arzneien hervorgerufene Körperschädigungen sind zu einem alltäglichen Risiko geworden, mit dem rechnen muß, wer Arzneimittel einnimmt oder verordnet. UAW sind relativ häufig, etwa 11% der IDM-Patienten an psychiatrischen Kliniken entwickeln eine UAW, die zum Absetzen eines oder mehrerer Medikamente führte (Grohmann e. al, 1984), und mitunter schwerwiegend und irreversibel. Aus diesem Grunde steht die Arzneimittelüberwachung mittlerweile ganz im Dienste der Entdeckung und Prävention unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wenn auch häufig von Nutzen-Risiko Abschätzungen gesprochen wird, so überwiegt doch die Sorge um die Schadensvermeidung bei weitem das Bestreben, die Wirksamkeit zu bestätigen. Arzneimittelüberwachung bedeutet in erster Linie Fahndung nach unerwünschten Wirkungen, daher sind UAW der primäre Gegenstand der Arzneimittelüberwachung. UAW treten in der Regel selten auf, sind nicht ohne weiteres willkürlich reproduzierbar, treten allgemein ohne erkennbare Gesetzmäßigkeit auf, da die Rahmenbedingungen ihres Auftretens unerforscht sind. UAW sollten nach Möglichkeiten vermieden werden, da sie den Menschen gefährden.

All die genannten Aussagen legen den Schluß nahe, daß UAW nur

beschränktem Maße der experimentellen Untersuchung zugänglich sind. Ein Versuchsaufbau, der das Auftreten von UAW provozieren und damit der systematischen experimentellen Untersuchung zugänglich machen soll, ist abzulehnen, da der Patient dabei in nicht notwendiger Weise einer Gefährdung ausgesetzt wird. Die Arzneimittelüberwachung ist aus diesem Grunde hauptsächlich auf Quasiexperimente und Einzelfallanalysen angewiesen. Die höchste Begründungsebene der Therapieforschung, das klinische Experiment, ist für die Arzneimittelüberwachung nur begrenzt durchführbar.

1.7. Klinische Studien zur Arzneimittelüberwachung

Globales Ziel der Arzneimittelüberwachung ist die genaue Beschreibung des Wirkungsverlaufes einer Therapie unter praktischen Bedingungen beim Menschen. Dies beinhaltet eine Kennzeichnung der erwünschten und unerwünschten Wirkungen, die Rahmenbedingungen ihres Auftretens und genaue Indikationsstellung für eine untersuchte Therapieform. Im Laufe der Zeit hat sich der Schwerpunkt der Arbeit immer mehr auf die Überwachung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verlagert, Nachweis und Kontrolle der Wirksamkeiten bleibt weitgehend dem Hersteller überlassen, wobei das Arzneimittelgesetz die Richtlinien zum Vorgehen angibt. Die Aufgabe der Arzneimittelüberwachung hat sich damit im Wesentlichen auf das Erkennen und Erfassen unerwünschter Arzneimittelwirkungen, auf die Entdeckung unerwarteter Wirksamkeiten und auf die Prävention unerwünschter Wirkungen reduziert.

Die Zielereignisse der Arzneimittelüberwachung sind vor allem schwere UAW, die zu einer realen Gefährdung des exponierten Organismus führen können. Der Untersuchung relativ leicht zugänglich sind UAW, die in Form seltener Störungen oder Krankheiten plötzlich gehäuft auftreten. Ebenso sind neuartige spontan kaum auftretende Schädigungen vergleichsweise leicht auffindig zu machen. Wesentlich schwieriger ist die Kausalanalyse von UAW, die sich von häufigen spontanen Störungen nicht unterscheiden

Prinzipiell eignen sich alle Forschungsansätze, die aus der klinischen Therapieforschung bekannt sind, zur Untersuchung der Kausalanalyse von UAW. Im Folgenden sollen die wichtigsten Formen der klinischen Therapiestudien kurz dargestellt werden und unter besonderer Berücksichtigung ihrer Tauglichkeit für die Untersuchung von UAW bewertet werden.

Man kann zwischen experimentellen und nichtexperimentellen, prospektiven und retrospektiven, prolektiven und retrolektiven Studien mit offenem oder geschlossenem Versuchsplan unterscheiden.

Experimentelle Studien können nur die randomisierten kontrollierten klinischen Versuche genannt werden. Alle anderen Studien heißen nichtexperimentell oder Beobachtungsstudien.

Bei prospektiven Studien werden von einem ursächlichem Ereignis in Zeitrichtung fortschreitend die danach eintretenden Veränderungen des beobachteten Systems untersucht. Bei der retrospektiven Studie geht man von einem Ereignis aus und sucht gegen die Zeitrichtung nach der in Frage kommenden Ursache.

Bei prolektiven Studien werden zuerst die Fragestellungen formuliert und danach die Daten erhoben. Bei retrolektiven Studien wird eine Fragestellung auf Grund bereits erhobener Daten bearbeitet.

1.7.1. Der randomisierte klinische Versuch

Die kontrollierte randomisierte Studie ist dem naturwissenschaftlichen Experiment nachempfunden, Zeitpunkt und Rahmenbedingungen können in gewissem Maße bewußt herbeigeführt oder verändert werden.

Es werden mindestens zwei verschiedene Therapieformen prospektiv und häufig auch prolektiv miteinander verglichen. Die Zuteilung auf die verschiedenen Probanden erfolgt durch eine Zufallszuteilung. Damit sollen die unbekannten Rahmenbedingungen, zusammengefaßt in dem Störfeld "innere Variable" möglichst gleichmäßig auf alle Gruppen verteilt werden.

Zur Beschreibung der beobachtbaren Randbedingungen werden genaue Aufnahme- und Ausschlusskriterien definiert und der Verlauf der Behandlung muß mittels einer eindeutigen Handlungsanweisung vorgeschrieben sein und bei jedem Patienten mit geeigneten und beschriebenen Meßmethoden festgestellt werden.

Im Studienprotokoll müssen genauestens Compliance, Gründe für Abbruch, Validität der Meßinstrumente usw. aufgeführt werden.

Eine kontrollierte randomisiert Studie kann einfach-blind

oder mehrfach-blind erfolgen.

Vorteile:

Eine genügend große, durch gut durchgeführte Randomisierung gewonnene Stichprobe wird in der Regel als repräsentativ akzeptiert. Dadurch gewinnt man die Möglichkeit, mit Hilfe analytischer Statistik auf eine genau zu definierende Grundgesamtheit zu schließen.

Bei gut durchgeführten Studien ist die intersubjektive Nachprüfbarkeit häufig gegeben, womit die erhaltenen Ergebnisse möglicherweise einsehbar und gut interpretierbar sind. Bei genügend großem Stichprobenumfang können Risiken und relative Risiken mit einem hohen Maß an Reproduzierbarkeit abgeschätzt werden.

Nachteile:

Die Auswahl der Patienten kann sich wegen möglicher ethischer Probleme schwierig gestalten.

Klinische Versuche sind durch die vorgegebenen Versuchsbedingungen wie Patientenfilter, Auswahl der Dosierungen, Zeitdauer der Exposition in großem Maße nicht repräsentativ für

den Alltag in Klinik und Praxis.

Es werden keine Risikogruppen aufgenommen, damit entfällt eine für die Untersuchung von UAW wichtige Teilmenge der Gesamtpopulation.

Für seltene UAW ist eine zu große Fallzahl notwendig, so daß die Studien dann nicht mehr finanzierbar sind.

1.7.2. Kohorten-Studien

Kohorten-Studien können retrospektiv oder prospektiv, retrospektiv oder prolektiv, kontrolliert oder unkontrolliert, mit offenem oder geschlossenem Versuchsplan durchgeführt werden.

Prospektive Kohortenstudien unterscheiden sich von kontrollierten randomisierten klinischen Experimenten durch die fehlende Randomisierung und möglicherweise durch das Fehlen einer zeitgleichen Kontrollgruppe. Unter bestimmten Umständen kann statt einer zeitgleichen Kontrollgruppe eine historische Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen werden.

Vorteile:

Der Stichprobenumfang kann in der Regel groß genug gewählt werden, um zu reproduzierbaren Aussagen über nicht extrem seltene UAW zu kommen.

Bei genügend großem Stichprobenumfang können Risiken und relative Risiken mit einem hohen Maß an Reproduzierbarkeit bei prospektiven Studien geschätzt werden.

Die Hereinnahme von Patienten ist wesentlich einfacher als bei randomisierten Studien, da in die Behandlung nicht eingegriffen zu werden braucht.

Kohortenstudien repräsentieren den klinischen Alltag in einem stärkeren Maße als randomisierte Studien.

Es können auch Aussagen über Risikopatienten gewonnen werden.

Kohortenstudien erzeugen bei genügend großem Stichprobenumfang Hypothesen über UAW.

Kohortenstudien sind billiger und einfacher in der Durchführung als randomisierte Studien.

Nachteile:

Kohortenstudien gehören in die Klasse der klinischen Beobachtungsreihen, ihre wissenschaftliche Aussagekraft ist nicht so sicher wie die von randomisierten Studien.

Der Schluß von der untersuchten Stichprobe auf die zu beschreibende Gesamtheit ist nicht unbedingt zulässig.

Die Validität der Aussagen ist nicht leicht zu beurteilen.

Die Ansicht, daß lediglich eine deskriptive Auswertung zulässig, die Anwendung von Tests im strengen Sinne nicht möglich und lediglich die Bildung von Hypothesen erlaubt ist, findet breite Zustimmung, (Überla, 1981)

1.7.3. Fall-Kontroll-Studien

Bei dieser Methode geht man von vermuteten UAW aus und verwendet die Daten von sicher UAW-freien Patienten als Kontrolle. Gleichzeitig mit den UAW werden verabreichten Medikamente der UAW-Gruppe und der Kontroll-Gruppe miterfaßt. Um sich gegen einen Auswahlfehler, den sogenannten Bias, möglichst gut abzusichern, wird versucht, die Kontrollgruppe zu "matchen".

Vorteile:

Die Methode liefert bei relativ geringem Arbeitsaufwand frühe Ergebnisse.

Es ergeben sich keinerlei ethische Probleme.

Risikogruppen werden mit erfaßt.

Der klinische Alltag wird berücksichtigt.

Es werden Hypothesen erzeugt.

Fall-Kontroll-Studien sind billiger als Kohorten-Studien.

Nachteile:

Die Gefahr eines Auswahlfehlers ist größer als bei der randomisierten Studie und der Kohortenstudie.

Es werden retrospektive Daten ausgewertet, die nicht immer im Sinne der vorliegenden Fragestellung erhoben wurden. Der Schluß von Stichprobe auf Grundpopulation ist häufig nicht möglich.

Die erhaltenen Ergebnisse sind nicht ohne weiteres interpretierbar.

Risiken können nicht abgeschätzt werden.

Die wissenschaftliche Aussagekraft ist schwächer als die von Kohortenstudien.

1.7.4. Arzneimittelüberwachung im strengen Sinne

Bei diesem Ansatz werden alle Patienten einer Population, die ein bestimmtes Medikament erhalten haben, erfaßt, der Medikamentenverbrauch und auftretende mögliche UAW werden aufgezeichnet. Dieses Vorgehen entspricht etwa dem einer nichtkontrollierten Kohortenstudie.

Vorteile

Die Vorteile entsprechen denen der Kohortenstudie, es können

jedoch keine relativen Risiken abgeschätzt werden.

Nachteile:

Die Nachteile entsprechen denen der Kohortenstudie. Hinzu kommt noch das Fehlen einer Kontrollgruppe.

Die gewonnenen Aussagen sind schwächer einzustufen als die von kontrollierten Kohortenstudien.

1.7.5. Spontanmeldungen

Bei der Spontanmeldung wird lediglich das Auftreten einer möglichen UAW angezeigt. Es fehlen Angaben über Arzneimittelverbrauch oder Kontrollgruppen.

Vorteile:

Diese Methode ist billig, schnell und ohne großen Arbeitsaufwand durchführbar.

Nachteile:

Es können keine epidemiologischen Untersuchungen gemacht werden. Als einzige mögliche Untersuchungen sind Trendbeobachtungen über die Zeit möglich.

Abb. 1: Kontrollierte randomisierte Studie, Kohortenstudie,
Fall-Controll-Studie; ein Vergleich.
(erweitert nach Venulet, 1977)

		Arzneimittelaufnahme	
		ja	nein
U A W	ja	A	B
	nein	C	D

Fall-Kontroll-Studie:
 $\frac{A}{A+B}$ wird verglichen mit
 $\frac{C}{C+D}$.

Kontrollierte randomisierte Studie und
Kohorten-Studie:

$\frac{A}{A+C}$ wird verglichen mit $\frac{B}{B+D}$

Abb. 2: Arzneimittelüberwachung im strengen Sinne

Bekannt: Die Anzahl der exponierten Patienten mit
und ohne mögliche UAW.

		Arzneimittelleinnahme	
		ja	nein
U A W	ja	A	B
	nein	C	D

Es kann lediglich das Risiko $\frac{A}{A+C}$ berechnet werden,
ohne Vergleichsmöglichkeit.

Abb. 3: Spontanmeldungen

Bekannt: Die Anzahl der exponierten Patienten mit
möglichen UAW.

Arzneimittleinnahme

ja

nein

A	B
C	D

Es können keine Risikowerte berechnet
werden.

1.8 . Typen der Arzneimittelüberwachung nach Finney

Finney (1964) unterscheidet grundsätzlich drei verschiedene Methoden der Datenerhebung bei der Arzneimittelüberwachung. Wir nennen sie patientenorientiert (P), drogenorientiert (D) und ereignisorientiert (E).

P: Alle Patienten einer Population werden vermerkt, der Medikamentenverbrauch und auftretende mögliche UAW werden aufgezeichnet.

D: Alle Patienten einer Population, die eine bestimmte Therapie verordnet bekommen, werden vermerkt, der Medikamentenverbrauch und auftretende mögliche UAW aufgezeichnet.

E: Alle Patienten einer Population, die eine mögliche UAW zeigen, werden vermerkt, der Medikamentenverbrauch und alle möglichen UAW aufgezeichnet.

Der Informationssatz, der über einen Patienten erstellt wird, kann weiter nach Finney (1964) aufgeteilt werden in:

R1: Patientenidentifikation

R2: Beschreibung des Patienten

R3: Medizinische Anamnese

R4: Erstdiagnose

R5: Beschreibung der Medikation

R6: Beschreibung der UAW

R7: Kommentar und Bewertung des Drug Monitor

Danach kann man die erhaltenen Informationssätze in folgende Klassen einteilen:

III: Nur R1 und R6 werden neben Geschlecht und Alter aufgezeichnet. Dieser Fall kann bei allen Erhebungsarten auftreten. Offensichtlich kann ein Informationssatz des Typs III keine Aussagen über Medikamente liefern.

II: Neben den Informationen des Typs III werden noch R5 und R4 aufgezeichnet.

I: Es werden R1 - R7 aufgezeichnet. Dieser Typ wird von Finney als ideal bezeichnet.

Kontrollierte randomisierte klinische Studien und kontrollierte Kohortenstudien gehören demnach zu Typ P, die Arzneimittelüberwachung im engeren Sinne zum Typ D und Fall-Kontroll-Studien und Spontanmeldungen zum Typ E.

2. Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie

An den psychiatrischen Universitätskliniken Berlin, Göttingen, Mannheim und München wird ein Projekt zur Arzneimittelüberwachung durchgeführt. Die seit 1979 laufende Studie wird von der Arbeitsgruppe zur Arzneimittelüberwachung (AMÜP) in der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie getragen und vom Bundesgesundheitsamt gefördert. Ziel der Untersuchung ist die verbesserte Erkennung, Erfassung und Prüfung von unerwarteten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Psychiatrie. Die Arzneimittelüberwachung erstreckt sich dabei auf alle Anwendungen von Psychopharmaka bei psychiatrischen Patienten. Mit der Studie soll gleichzeitig ein Beitrag zur Entwicklung von Sensorsystemen zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) geleistet werden.

Neben Spezialfragestellungen wie der Untersuchung des Auftretens von Spätdyskinesien nach Neuroleptikagabe, die mit einem Fall-Kontroll Ansatz durchgeführt wird, und der Erforschung des Auftretens von Sucht und Suicidversuchen mit Psychopharmaka, kommt bei der Hauptstudie ein Kohorten-Ansatz mit gleichzeitig stattfindender Einzelfallanalyse zur Anwendung. Ein für diesen Zweck eingesetzter Arzt, der sogenannten "Drug-Monitor", besucht in regelmäßigen Zeitabständen die Stationen und erhebt die Befunde in Gesprächen mit den behandelnden Ärzten. Die Patienten selbst werden dabei nicht befragt.

Die Datenerhebung in den Kliniken erfolgt mit Hilfe von umfangreichen Fragebögen in der Interview-Technik. Der Drug-Monitor informiert sich zunächst durch Einsichtnahme in das Krankenblatt über etwaige Änderungen der Medikation auf der Station, die seit seinem letzten Besuch stattgefunden haben. Er stellt dann im Gespräch mit dem behandelnden Arzt gezielte Fragen nach Gründen für die Dosisänderungen, das Um- oder Absetzen von Medikamenten bei den einzelnen Patienten und fahndet so nach UAW-verdächtigen Ereignissen.

Zur Standarddokumentation gehören ein Anamnesebogen, ein Befundbogen, in dem der Verlauf des psychischen, somatischen und neurologischen Befundes, sowie die Laborbefunde vermerkt werden, und ein zusätzlicher UAW-Bogen, auf welchem neben der UAW auch die zuletzt verabreichten Medikamente und weitere, vor Auftreten der UAW durchgeführte diagnostische und therapeutische Maßnahmen festgehalten werden. Bei Entlassung des Patienten wird dann ein Abschlußbogen mit Diagnose, Bewertung der Medikamente und Bewertung der UAW-verdächtigen Ereignisse ausgefüllt.

Neben der Medikamenten-Totalerhebung stützt sich der Datenkörper auf zwei verschiedene Erhebungsmethoden für die sogenannten Befunddaten, dem Intensiv-Drug-Monitoring (IDM) und der organisierten Spontanerfassung (OSE). Die beiden Systeme unterscheiden sich hinsichtlich der Zielergebnisse, dem Umfang der Stichprobe und dem Erhebungsmodus. Zuerst sollen die Gemeinsamkeiten der beiden Verfahren dargestellt werden:

2.1. Zielereignisse

Gegenstand der Untersuchung der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie sind UAW-verdächtige Ereignisse. Es handelt sich dabei um unerwünschte Veränderungen im Krankheitsbild des Patienten, die in Zusammenhang mit der Psychopharmakatherapie gebracht werden und damit eine Änderung der Medikation nach sich ziehen können.

Der Begriff UAW-verdächtiges Ereignis wird durch den Begriff Stufe präzisiert und gleichzeitig quantifiziert. Damit wird die Menge der Zielereignisse in vier wohldefinierte Untermengen zerlegt. Es gibt Ereignisse der Stufen 0 bis vier, wobei die Ereignisse der Stufe 0 nicht UAW verdächtig sind.

Stufe-drei-Ereignisse sind Ereignisse, die das Absetzen mindestens eines Psychopharmakons nach sich ziehen oder zumindest nach sich ziehen würden, wenn die Medikation nicht schon vorher abgesetzt worden wäre oder aus vitaler Indikation weiter verabreicht werden müßte. Weiter handelt es sich dabei um nicht bekannte oder ungewöhnliche Ereignisse unter Medikationsgabe einschließlich Suicid, Suicidversuch, Todesfall, Unfall oder kriminelle Handlungen.

Stufe-zwei-Ereignisse sind Ereignisse, bei denen nicht Stufe drei vorliegt und das Ereignis eine Änderung der Medika-

tion in Form einer funktionellen Änderung der Dosis oder des Einsatzes einer Zusatzmedikation nach sich zieht.

Bei Stufe-eins-Ereignissen handelt es sich um UAW-verdächtige Ereignisse, die weder Stufe drei noch Stufe zwei zugeordnet werden.

Ein klinisches Ereignis wird also zunächst vom behandelnden Arzt als UAW-verdächtig klassifiziert und dann durch die resultierenden therapeutischen Konsequenzen im Sinne einer Stufen-Einteilung quantifiziert. Als wesentliche Bestimmungsgröße gehen hierbei die Erfahrung und das Wissen des Arztes um bekannte UAW, die Schwere der UAW, die Unersetzlichkeit und das Wirkungsspektrum des Medikamentes und von Alternativmedikamenten, und die Toleranzschwelle des Patienten gegenüber Beschwerden ein.

Aus dem Begriff UAW-verdähtiges Ereignis ergibt sich dann das Tätigkeitssfeld des Drug-Monitors. Dessen Arbeit besteht im Suchen und Registrieren von Patienten, die ein UAW-verdähtiges Symptom zeigen. Diese Aufgabe wird in Gesprächen mit den behandelnden Ärzten aber auch durch Einblicknahme in die Krankenblätter erfüllt. Diese Art des Vorgehens zieht erwartungsgemäß ein hohes Maß an Sensitivität für UAW-verdähtige Ereignisse im oben definierten Sinne nach sich.

Da die Ereignisse der Stufe 2 und 3a auf jeden Fall nur bei

Patienten auftreten, bei denen eine Änderung der Medikation vorgenommen wurde, liegt die Spezifität des Verfahrens für Ereignisse der Stufen 2 und 3 bei 100%.

Validität ist definiert durch Spezifität und Sensitivität. Demnach ist das verwendete Suchverfahren für UAW-verdächtige Ereignisse der Stufen 2 und 3 mit hoher Validität ausgestattet. Dies heißt nichts anderes, als daß bei der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie über die Dinge gesprochen wird, die meßbar sind und auch gemessen werden.

Wenn wir über UAW sprechen, so müssen wir uns darüber im Klaren sein, daß wir es mit Ereignissen zu tun haben, die sich gemäß ihrem Wesen regelmäßig der Erfahrung entziehen, der direkten Beobachtung nicht zugänglich sind. Wir können drei Schichten von Ereignissen, die mit UAW in Zusammenhang stehen unterscheiden.

Tatsächlich auftretende UAW sind diejenigen Ereignisse, die unabhängig von der Beobachtung durch Medikamente verursacht werden. Es handelt sich dabei um erkannte und verkannte UAW. Beobachtbare UAW sind diejenigen tatsächlich auftretenden UAW, die bei sorgfältiger Beobachtung unserer Erfahrung zugänglich und erkennbar sind.

UAW-verdächtige Ereignisse, sind diejenigen Ereignisse, von denen wir annehmen und glauben, daß es sich um UAW handelt. Es handelt sich hierbei im Idealfall um eine Teilmenge der beobachtbaren UAW. In Wirklichkeit kann man jedoch nicht

mehr tun, als hoffen, daß die Schnittmenge zwischen tatsächlich auftretenden UAW und UAW-verdächtigen Ereignissen möglichst groß ist.

Wir haben gesehen, daß die Validität des Verfahrens für UAW-verdächtige Ereignisse sehr hoch ist. Wie hoch die Validität für tatsächlich auftretende UAW ist, kann nicht abgeschätzt werden, da eben diese Ereignisse unserer direkten Beobachtung nicht zugänglich sind. Aus diesem Grunde ist man innerhalb der medizinischen Statistik stillschweigend dazu übergegangen, den Begriff der Validität durch eine Form der Reliabilität zu ersetzen, um abschätzen zu können, ob das Verfahren bei wiederholter Anwendung durch verschiedene Benützer wenigstens zum selben Ergebnis führt. Ob dieses Vorgehen tatsächlich eine Abschätzung der Validität erlaubt, ist sehr umstritten und eher unwahrscheinlich. Bei den meisten Verfahren wäre es sicher vernünftiger, die Konsensfähigkeit der Urteile im Dialog abzuschätzen, als die abstrakte Zahl der übereinstimmenden Urteile abzuzählen und auszuwerten.

Es sollen noch kurz die begrifflichen Schwierigkeiten dargestellt werden, die die Validität des Verfahrens für tatsächlich auftretende UAW mindern könnten. In den Begriff Stufe gehen als Definienda die Begriffe Änderung der Medikation, vitale Indikation, nicht bekanntes oder ungewöhnliches Ereignis unter Medikamentengabe und UAW-verdächtiges Ereignis ein.

In die verwendeten defintorischen Begriffe fließen als Störformeln mindestens ein:

(1) Seitens des Patienten subjektiv die Toleranz gegenüber Befindlichkeitsstörungen und objektiv die zu Grunde liegende Erkrankung.

(2) von Seiten des behandelnden Arztes subjektiv die Einschätzung der Glaubwürdigkeit des Patienten, Durchsetzungsvermögen gegenüber dem Patienten, Einschätzung von Schwere und Verlauf der Erkrankung und objektiv der Kenntnisstand, Ausbildungsgrad und das aktuelle medizinische Wissen.

(3) von Seiten des Medikamentes Indikation, Potenz, Dauer der Wirkung, Bekanntheitsgrad und Erprobtheit des Präperates, Existenz und Erreichbarkeit von Ersatzmedikation oder antagonistischen Medikamenten, Verträglichkeit der möglichen Ersatz- oder Zusatzmedikation, Interaktionen mit anderen Stoffen. Es geht also eine Vielzahl kontextabhängiger Größen, die zum Teil unabwägbar sind, in die Einordnung eines Ereignisses als UAW mit einer definierten Stufe ein.

Die Frage nach der Reproduzierbarkeit und Validität des Begriffes UAW-verdächtiges Ereignis einer bestimmten Stufe liegt somit auf der Hand.

Das vorliegende Problem haben alle bekannten Definitionen von UAW und Schweregraden gemeinsam. Der Begriff UAW und der Begriff Schweregrad sind letzten Endes nicht formulierbar und somit auch nicht definierbar, da die verwendeten defintorischen Begriffe nicht entscheidbar sind. Somit ist die Reproduzierbarkeit des Urteils über ein Ereignis als UAW

auf jeden Fall eine kritische Angelegenheit, insbesondere bei Multizenterstudien.

In verschiedenen Arbeiten, so in Karch et al. (1976), Gardner et al. (1970) und Koch-Weser (1977) wurde die Übereinstimmung der Bewertung der UAW-verdächtigen Ereignisse durch verschiedene Beurteiler untersucht. Es stellten sich spürbare Unterschiede heraus. Gleichzeitig zeigte sich auch, daß das sogenannte Expertenurteil nicht zu mehr Übereinstimmung führt als das Urteil der behandelnden Ärzte.

Um eine größere Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beurteilern zu erreichen, wurden sogenannte - im naiven Sinne - algorithmisierte Entscheidungsverfahren angegeben.

Man geht dabei von sogenannten Entscheidungsbäumen aus und kann von oben nach unten durchgehend schließlich eine Bewertung berechnen.

In diese Entscheidungsprozesse gehen die gleichen, nicht entscheidbaren Begriffe implizit ein, wie in andere UAW- und Schweregraddefinitionen. Deshalb bleibt abzuwarten, ob diese Definitionen tatsächlich die erhoffte Verbesserung der Reliabilität in der Praxis bringen. Ein großer Nachteil dieser Verfahren besteht auf jeden Fall darin, daß sie nicht erschöpfend sind, das heißt, es können immer wieder Ereignisse eintreten, die mit diesen Algorithmen nicht beurteilbar sind.

2.2. Anschuldigungsmodus

Zusätzlich zur Schweregradschätzung mit Hilfe des Stufenbegriffes wird noch der Zusammenhang zwischen UAW-verdächtigem Ereignis und angeschuldigtem Medikament oder Medikamentenkombination geschätzt.

Dabei wird angegeben, welche Medikamente für das Auftreten des UAW-verdächtigen Ereignisses angeschuldigt werden und mit welchem Wahrscheinlichkeitsgrad dies geschieht. Während mit Hilfe des Stufenbegriffes ein Prädikat über das Ereignis vorliegt, handelt es sich beim Wahrscheinlichkeitsgrad um eine Relation zwischen verabreichter Medikation und aufgetretenem Ereignis.

Der Wahrscheinlichkeitsgrad kann drei Werte annehmen:

WG 1: "fraglich", d.h. Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges ist kleiner oder gleich 50%, UAW nicht charakteristisch, zeitliche Verhältnisse ungewöhnlich.

WG 2: "wahrscheinlich", d. h. Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges größer als 50%, bekannte UAW, zeitliche Verhältnisse mit Erfahrung in Übereinstimmung.

WG 3: "sicher", d.h. Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges größer als 50%, bekannte UAW, zeitliche Verhältnisse mit Erfahrung übereinstimmend, Zusammenhang durch Re-exposition gesichert.

Zur Schärfe des Begriffes kann das gleiche gesagt werden wie zur Schärfe des Begriffes Stufe.

Bei der Beurteilung des Anschuldigungsmodus stellt sich jedoch ein anderes Problem. In weiten Teilen der Literatur wird die Auswertung einer Anschuldigung abgelehnt. Wir woldazu als Beispiel Finney (1964) zitieren:

" It cannot be too strongly emphasized that a reporter is not required to judge whether an event was drug-induced, though he may usefully express an opinion ...".

Die Beurteilung der UAW-verdächtigen Ereignisse soll demnach lediglich der Bearbeitung durch den Computer mit statistischen Methoden vorbehalten sein.

Das Vorgehen hierbei kann vereinfacht folgendermaßen dargestellt werden:

Man betrachtet alle Patienten, die eine bestimmte Therapie erhalten haben und zählt alle Ereignisse aus dem Merkmalskatalog, die nach Beginn der Therapie auftreten. Ebenso geht man bei einer geeignet ausgewählten Kontrollgruppe vor.

Durch Vergleich der Häufigkeiten kann dann ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Therapie und Ereignis vermutet werden.

Diese Methode des Gruppenvergleiches ist bei sogenannten schwerwiegenden UAW wie Mißbildung , Leukämie, Agranulocytose, Schock usw. die Methode der Wahl zur Generierung von Ursache-Wirkungs-Hypothesen.

Diese Methode ist jedoch nicht anwendbar, wenn keine geeigneten Kontrollgruppen vorliegen.

An der Psychiatrischen Klinik der Universität München werden zur Zeit nur etwa 10% der stationär aufgenommenen Patienten nicht mit Psychopharmaka behandelt. Es handelt sich hierbei um Gutachtenpatienten, Neurotiker, Patienten die nur vorübergehend in die Klinik aufgenommen werden, Patienten mit schwach ausgeprägtem Krankheitsbild usw. Diese Patienten unterscheiden sich deutlich bezüglich Geschlecht, Alter, Diagnosen, Dauer des klinischen Aufenthaltes und Schwere der Krankheit von den Patienten, die mit Psychopharmaka behandelt werden.

Nach Kielholz (1971) kann man die Gruppe der antidepressiv wirkenden Medikamente in drei Wirktypen einteilen. Als Klassifikationsmerkmal werden dabei die Zielsymptome verwendet. Deshalb sind selbst hier die Patienten, die mit Antidepressiva vom "Imipramin-Typ" behandelt werden, kaum als Kontroll-

gruppe für Patienten verwendbar, die mit Medikamenten vom "Amitriptylin-Typ" behandelt werden.

Eine ähnliche Aussage kann für die Gruppe der Neuroleptika gemacht werden. Wie allgemein bekannt ist, finden sich bei den verschiedenen neuroleptisch wirkenden Medikamenten unterschiedliche therapeutische Zielgrößen, wie zum Beispiel dämpfende oder antipsychotische Wirkung. Es kann somit vermutet werden, daß die mit verschiedenen Neuroleptika behandelten Populationen sich zumindest in den angesprochenen Zielgrößen voneinander unterscheiden.

Dieser Katalog könnte mühelos weitergeführt werden.

Wenn wir nun zum Beispiel bei einer Untersuchung über relative Risiken bei den verschiedenen Antidepressiva zu validen epidemiologischen Aussagen kommen wollen, so dürften sich die zu vergleichenden Gruppen weder bezüglich des Geschlechts, des Alters, der Diagnose, des Schweregrades der Krankheit noch der Zielsymptome unterscheiden. Dazu eine Tabelle, die Prof. Jesdinski bei einem Vortrag am Institut für Statistik und Biomathematik der Universität München gezeigt hat:

"natürliche" Inzidenz	0.01	0.001	0.0001
Trennschärfe			
0.5	400	4 000	40 000
0.75	800	8 000	80 000
0.9	1 250	12 500	125 000
0.95	1 500	16 000	160 000
0.99	2 250	23 000	230 000
relatives Risiko	2	2	2
zusätzliche Fallzahl je 1000 Exponierter	1 000	100	10

Abb. 4: erforderliche Fallzahlen der zu vergleichenden Gruppen ($\alpha=0.05$, einseitig) bei Kohortenstudien (nach Jesdinski)

In Tabelle 4 ist die Trennschärfe definiert als Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Untersuchung einen signifikanten Unterschied anzeigt, wenn er tatsächlich besteht.

Die natürliche Inzidenz ist als Inzidenz des Ereignisses in der Kontrollgruppe zu verstehen.

Das relative Risiko ist definiert als der Quotient der absoluten Risiken der beiden Gruppen.

Danach sind die Chancen für die Entdeckung selbst einer relativ häufigen UAW (Inzidenz:0.01, relatives Risiko:2, Trennschärfe des Verfahrens: 0.75) nur unter Anwendung epidemiologisch-statistischer Methoden auf homogene Gruppen in der Psychiatrie nahezu unmöglich, da nur in den wenigsten Fällen die notwendigen Fallzahlen erreichbar sind.

Aus diesem Grunde ist die Einzelfallanalyse mit pragmatischer Quantifizierung der Ursachen-Wirkungs-Beziehung durch den behandelnden Arzt ein gangbarer Ausweg, will man nicht auf weite Teile der Medikamentenüberwachung in der Psychiatrie generell verzichten. Ohne Anschuldigungsmodus ist mit den an psychiatrischen Universitätskliniken - dies sind eine wichtige Anlaufstation für akut psychisch Erkrankte - üblichen Fallzahlen an eine aussagekräftige Auswertung der Daten nicht zu denken.

Nur in ganz wenigen Fällen - dies sind die häufigen nichtpsychischen Begleitwirkungen der Psychopharmaka - lassen sich effektiv Untersuchungen mit Hilfe rein epidemiologisch-statistischer Methoden durchführen. Aber gerade bei diesen Fällen ist bereits die Nennung des UAW-verdächtigen Ereignisses durch den Arzt mit einer unausgesprochenen Anschuldigung verbunden.

Die eigentlichen Zielereignisse der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie sind einerseits die nicht seltenen, kurz bis mittelfristig nach Therapiebeginn auftretenden mittelschweren bis schweren UAW.

Diese Ereignisse können praktisch ohne Verwendung des ärztlichen Urteils und der ärztlichen Erfahrung zur Quantifizierung der Kausalitätsbeziehung zwischen induzierendem Medikament und resultierender UAW mit den bisher bekannten Methoden des epidemiologischen Gruppenvergleichs nicht in ausreichender Schnelligkeit untersucht werden.

Insbesondere spielt bei den sogenannten Begleitwirkungen das ärztliche Hintergrundwissen zur Konstatierung eines Kausalzusammenhangs eine nicht zu überschätzende Rolle, die auch von den besten derzeit existierenden Algorithmen nicht übernommen werden kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

Bei nicht häufigen UAW ist zur schnellen Erkennung und Auswertung die Einzelfallanalyse mit Quantifizierung der Kausalitätsbeziehung durch den behandelnden Arzt die Methode der Wahl. Bei häufigen UAW von häufig gegebenen Medikamenten ist der statistische Gruppenvergleich vorzuziehen.

2.3. Grundpopulation

Sowohl beim IDM als auch bei der OSE sind die untersuchten Grundpopulationen zunächst die Patienten der beteiligten Kliniken ausschließlich der Gutachten-Patienten und der Patienten in klinischen Prüfungen im Beobachtungszeitraum.

Ein Urteil darüber, ob durch Bildung homogener Untergruppen die Aussagen auf einen größeren Grundbereich ausgedehnt werden können, bleibt späteren Untersuchungen vorbehalten. Es kann jedoch erwartet werden, daß die epidemiologischen Aussagen durch Gruppierung nach Geschlecht, Alter, Diagnosen, Schwere der Krankheit usw. zumindest auf den Einzugsbereich der beteiligten Kliniken bei genügend umfangreichen Datenbestand erweitert werden können.

2.4. Erhebungsmodus

Die Daten werden von einem speziell dafür eingesetzten Arzt, dem Drug Monitor, erhoben. Er besucht wöchentlich alle Stationen der Klinik und fragt anhand weitgehend standardisierter Fragebögen explizit nach UAW-verdächtigen Ereignissen und forscht nach Patienten, bei denen eine Änderung der Medikation in der Beobachtungswoche eingetreten ist.

Wird ein Patient neu in die Arzneimittelüberwachung aufgenommen, wird ein Anamnesebogen ausgefüllt, der Patientenmerkmale, prästationäre Medikation sowie gegebenenfalls frühere UAW-verdächtige Ereignisse enthält. Falls während des Beobachtungszeitraumes ein UAW-verdächtiges Ereignis der Stufe 3 auftritt, wird ein UAW-Bogen ausgefüllt, auf welchem die Art der UAW, die zuletzt verabreichten Medikamente und weitere, vor Auftreten der Nebenwirkung durchgeführte therapeutische und diagnostische Maßnahmen festgehalten werden. Bei Entlassung des Patienten oder bei Abschluß der Studie wird vom Drug Monitor ein Abschlußbogen ausgefüllt, der die standardisierte Bewertung der einzelnen Medikamente und den vermuteten Grad des Zusammenhanges zwischen gegebenenfalls aufgetretener UAW und Medikament aufführt.

Seit 1980 wird ein ausführlicher, eigens zu diesem Zweck konzipierter "Medikamentenmißbrauchsbogen" zur Erhebung bei den entsprechenden Patienten ausgefüllt. Damit werden Medikamentenmißbrauch, Medikamentenabhängigkeit und Suizidversuche dokumentiert

Zusätzlich wird für die gesamte Grundpopulation der Verlauf der Psychopharmakatherapie mit Dosisverlauf vollständig erfaßt.

2.5. Intensiv-Drug-Monitoring in der Psychiatrie

Im Rahmen des Intensiv-Drug-Monitorings wird eine zufällig ausgewählte Stichprobe (etwa 10% der Gesamtaufnahmen der Klinik) prospektiv auf auftretende UAW beobachtet. Die ausgewählten Patienten bleiben in der Untersuchung, auch wenn sie die entsprechenden Kontrolluntersuchungen ablehnen. Neben den aufgetretenen UAW-verdächtigen Ereignissen werden zusätzlich wöchentlich alle pathologischen Symptome des beobachteten Patienten mit Hilfe des weitgehend standardisierten "Befundbogens" erfaßt.

Durch Hinzuziehung der Pharmadaten ist somit eine weitgehend vollständige Verlaufsdokumentation der Krankheit und der Therapie mit Psychopharmaka gewährleistet.

Zusammen mit den Informationen aus Anamnesebogen, Abschlußbogen, Medikamenten-Mißbrauch-Bogen ist somit eine große Fülle von Informationen über den einzelnen Patienten vorhanden.

Nach der Einteilung von Finney handelt es sich um eine Studie vom Typ P, I. . Es sei jedoch noch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Forderungen von Finney bei weitem übertroffen

werden, zum Beispiel durch Erfassung der nicht UAW-verdächtigen Befunde.

Demnach sind eine große Anzahl von Auswertungen denkbar und zulässig. Die Studie kann zum Beispiel als Kohortenstudie, aber auch als Fall-Kontroll-Studie aufgefaßt werden.

2.6. Organisierte Spontanerfassung

Neben dem IDM wird die organisierte Spontanerfassung OSE an den beteiligten Kliniken durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine Totalerhebung der Grundpopulation abzüglich der IDM-Patienten.

Als Zielgrößen werden die UAW-verdächtigen Ereignisse der Stufe 3 untersucht. Im Gegensatz zum IDM werden ausschließlich UAW-verdächtige Ereignisse der Stufe 3 erhoben.

Anamnesebogen, Abschlußbogen, Medikamenten-Mißbrauchbogen usw. werden für einen Patienten nur dann ausgefüllt, wenn eine UAW der Stufe 3 vermutet wird.

Für jeden Patienten der Kliniken sind Informationen über Alter, Geschlecht, Diagnose, Aufenthaltsdauer und Verlauf des

Medikation mit Psychopharmaka vorhanden.

Es handelt sich somit um eine Studie vom Typ P,II bzw. E,I nach Finney.

Damit ist sowohl der Ansatz der Kohorten-Studie als auch der Fall-Kontroll-Studie durchführbar.

Zu berücksichtigen ist die Tatsache, daß bei Patienten ohne UAW-verdächtige Ereignisse der Stufe 3 keinerlei Informationen über Anamnese und Ähnliches erhoben werden. Da diese Informationen nach Bedarf größtenteils den umfangreichen Klinikdokumentationen entnommen werden können, kann man folgenden Schluß ziehen:

IDM und OSE unterscheiden sich im Wesentlichen lediglich in der Menge der Zielereignisse und im Stichprobenumfang. Damit sind die meisten für IDM zulässigen Auswertungen auch bei der OSE erlaubt.

Eine Möglichkeit, die OSE zu verbessern, besteht möglicherweise darin, für jeden in die Klinik aufgenommen Patienten zu vermerken, ob bei ihm irgendein UAW-verdächtiges Ereignis der Stufe 1 oder 2 aufgetreten ist.

IDM, OSE und erweiterte OSE werden in folgenden Abbildungen veranschaulicht:

Abb. 5: Intensiv-Drug-Monitoring

		Arzneimittleinnahme		
		ja	nein	
U A W	ja			Stufe 3
				Stufe 2
				Stufe 1
	nein			

Abb. 6: Organisierte Spontanerfassung

		Arzneimittleinnahme		
		ja	nein	
U A W	ja			Stufe 3
	nein			

Abb. 7: Organisierte Spontanerfassung (erweiterte Form)

Arzneimittelleinnahme			
		ja	nein
U A W	ja		
	nein		

Stufe 3

Stufen 1 + 2

2.7. Strategie der Auswertung

Der Arzt am Krankenbett hat einen Patienten vor sich, den er in der ganzen Vielfalt seiner Eigenschaften und Symptome individuell erfassen kann.

Bei unserer Studie stehen wir vor einer Sammlung von 4000 Krankengeschichten, jede die gleiche Vielfalt von Ereignissen und Zuständen beschreibend, die wir jedoch nicht mehr individuell erfassen können. Dies soll an Hand von zwei Patienten verdeutlicht werden:

Auf der einen Seite haben wir eine 63-jährige Hausfrau mit Harnwegsinfekt, endogener Depression, Periarthritis humeroscopularis, Medikamentenmißbrauch, Gastritis, Epilepsie, V. a. beginnende hirnorganische Veränderungen, Z. n. Uterusex-tirpation und einem Cervikalsyndrom. Während ihres mehr als 4 Monate dauernden Klinikaufenthaltes wurde sie mit 15 Medikamenten therapiert. UAW entwickelte sie unter Akineton, Amitripylin, Haloperidol, Taxilan, Noveril und Dibenzepin.

Auf der anderen Seite eine 29-jährige Studentin mit einer paranoid-halluzinatorischen Psychose die ebenfalls drei Monate in der Klinik verbrachte. Sie hat während ihres Aufent-

haltes 9 Medikamente erhalten und dabei keinerlei UAW gezeigt.

Ein Medizinstatistiker soll nun Aussagen machen über Gruppen, nicht über individuelle Patienten. Er steht hier jedoch zunächst vor 4000 Kasuistiken, wovon bei 920 Patienten ernstzunehmende UAW registriert wurden.

Wenn man diese Fallzahl von 920 mit der Anzahl der Merkmale von 116 mit der Anzahl der möglichen Stufen und der Anzahl der möglichen Wahrscheinlichkeitsgrade und der durchschnittlichen Zahl der angeschuldigten Medikamente multiplizieren, dann kommen wir zu einer Summe von 5 122 560 Einzeldaten, die erfaßt wurden. Wenn wir davon ausgehen, daß für einen Patienten nicht nur ein, sondern durchschnittlich vier Befundbögen ausgefüllt werden, so erhalten wir dann eine Zahl von weit über 20 000 000 Einzeldaten allein in der sogenannten Befunddatei. Dies dürfte etwa dem Informationsgehalt des Telefonbuches von New York entsprechen, wenn man die Adressen mitzählt.

Aus dieser Masse von Einzeldaten soll dann mit Hilfe statistischer Methoden sinnvolle und klinisch relevante Aussagen abgeleitet werden. Der Arzt will aus dem Datenmaterial handlungsrelevante Informationen gewinnen, die er bei der Behandlung späterer Patienten verwerten kann.

Abb. 8: Fragestellungen und Ziele des Projektes

- Beschreibung der Therapie mit Psychopharmaka
- Beschreibung von Häufigkeit und Inzidenz der UAW
- Bestimmung des Risikos einzelner UAW
- Beschreibung des zeitlichen Verlaufes der UAW
- Untersuchung möglicher Dosis - Wirkungsbeziehungen
- Suchen und Beschreiben von Risikogruppen
- Untersuchen möglicher Wechselwirkungen von Medikamenten
- Beschreibung von Syndromen, die als UAW auftreten

Vor und während der Auswertung der Daten einer Multizenterstudie sind eine Reihe von Grundproblemen zu lösen, bevor an die Interpretation der Auswerteergebnisse gegangen werden kann. Es handelt sich dabei um das medizinische Sachproblem, wie die komplexe Vielfalt der untersuchten Population vernünftig auf die erfaßten Daten abgebildet werden kann. Ferner um das technologische und statistische Methodenproblem der rationalen Computeranwendung und der Auswahl der geeigneten Rechenmethoden. Schließlich besteht noch das erkenntnistheoretische Methodenproblem, wie die gewonnenen Ergebnisse nach ihrer Aussagekraft einzuschätzen sind.

Das wesentliche Grundproblem ist ohne Zweifel das medizinische Sachproblem. Dafür sind folgende Kriterien entscheidend:

- Es müssen sinnvolle und im logischen Sinne wohldefinierte Fragestellungen vorhanden sein.
- Die untersuchten Zielgrößen müssen medizinisch sinnvoll und für die Fragestellung sensibel und spezifisch sein. Dazu gehört auch die praktische Frage, wie aufwendig darf ein Fragebogen sein, damit er unter vernünftigem Zeitaufwand ausgefüllt werden kann und wie aufwendig muß er sein, um über die breite Palette der untersuchten Patienten hinweg auch valide Aussagen zu liefern.
- Die erhobenen Daten müssen ein Mindestmaß an Vollständigkeit besitzen. Nicht erhobene Daten sollen als solche kenntlich gemacht werden. Im Gegensatz zur Widerspruchsfreiheit

kann die Vollständigkeit nur sehr schwer nachträglich überprüft werden.

- Die Frage nach homogenen Untergruppen ist in erster Linie ein medizinisches Sachproblem, erst sekundär ein Problem des Biometrikers.

Das zweite Problem betrifft das technologische Methodenproblem der rationalen Computeranwendung. Es handelt sich hierbei vor allem um die Form der Datenspeicherung und des Zugriffes. Ohne auf nähere technische Einzelheiten einzugehen, möchte ich hier die wichtigsten Komponenten eines EDV-Systems zur Bearbeitung der vorliegenden nennen:

- On-line Erfassung
- Korrektursystem
- Patientensuchsystem
- deskriptive Auswertung
- analytische Auswertung
- optische Darstellung von Verläufen und Ereignissen
- Warnsystem, das das Ansteigen eines UAW-verdächtigen Ereignisses anzeigt.

Ich möchte nur noch darauf hinweisen, daß der blinde Glaube an die Allmacht eines Computers zu einer erheblichen Verzögerung einer Studie wie der vorliegenden führen kann,

Das dritte zu lösende Problem betrifft die statistische Verarbeitung multifaktorieller Fragestellungen.

Man kann grundsätzlich zwei Arten von Statistik unterscheiden.

In dem einen Fall geht man rein deskriptiv vor und beschreibt das Patientenkollektiv mit dem zur Verfügung stehenden Datensatz. In diesem Fall sind erhobene Stichprobe und zu untersuchende Grundgesamtheit identisch. Das heißt, daß sich die gewonnenen Aussagen nur auf die untersuchten Patienten beziehen können. Darüber hinaus sind die Aussagen nicht ohne weiteres verallgemeinerbar, es sei denn in Form einer Vermutung.

Bei der zweiten Art von Statistik, der sogenannten analytischen Statistik, die immer dann vorliegt, wenn das Zauberwort signifikant auftritt, wird dagegen versucht zu verallgemeinern und von Stichproben auf Grundgesamtheiten zu schließen.

Für statistische Tests besteht - außer zur Generierung von Hypothesen - keine Indikation bei der vorliegenden Studie. Dies hat im wesentlichen zwei Gründe:

- Bei unserer Studie sind erhobene Stichprobe und zu untersuchende Grundgesamtheit bezüglich vieler Fragestellungen identisch.

- Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Studie vom Typ prospektive Beobachtungsreihe. Damit ist die Anwendung eines Testes im strengen Sinne nicht erlaubt.

Die Aussagekraft der Ergebnisse kann nicht durch unkritische Anwendung analytischer Methoden gesteigert werden.

Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse kann vor allem dadurch gesteigert werden, daß unter Berücksichtigung des medizinischen Sachproblems eine sinnvolle Komplexitätsreduktion vorgenommen wird. Auf der einen Seite wird man versuchen, die Anzahl der zu untersuchenden Merkmale unter Beseitigung aller Redundanzen möglichst zu verringern. Dies kann durch Anwendung multivariater Methoden wie der Faktorenanalyse geschehen, wie wir noch sehen werden. Auf der anderen Seite wird man versuchen, klar definierte und ausreichend besetzte homogene Untergruppen der Stichprobe zu bilden.

Wir haben uns entschieden, die Studie vor allem deskriptiv auszuwerten, und sind dabei mehrfach an eine Grenze gestossen, wo wir nicht mehr Aussagen über Gruppen sondern über Einzelfälle machen. Wo diese Grenze liegt, hängt ab von der Fallzahl und der Anzahl der Merkmale und ihrer Ausprägungen.

Gehen wir vom Kohortenansatz aus und nehmen dabei an, daß

wir unsere Stichproben nach Klinik, drei Altersgruppen, Geschlecht, Erfassungsmodus zehn Therapieformen und fünf Diagnosegruppen differenzieren, so erhalten wir bereits 1800 Einzelzellen. Bei etwa 4000 Patienten, von denen etwa 920 UAW entwickelt haben, ist dies ein spannendes Ereignis.

Man steht also bei der Auswertung dieser Erhebung, bei der erst die Bildung von Untergruppen zu ausreichender Homogenität führt, vor folgendem Problem: Wie viele Einflußgrößen muß man mindestens berücksichtigen, um ausreichende Homogenität herzustellen, und wieviele kann man maximal berücksichtigen, damit echte Untergruppen vorhanden sind.

Verknüpft man zu viele Merkmale miteinander, dann geraten wir wieder dahin, wo wir angefangen haben, nämlich bei 4000 Einzelkasuistiken. Das gibt wenig Sinn, wenn wir Aussagen über Gruppen gewinnen wollen.

Damit soll der kasuistischen Betrachtungsweise die Berechtigung nicht abgesprochen werden. Bei seltenen UAW oder lebensgefährlichen Ereignissen hat häufig die Statistik ihr Recht verloren. Es gibt sicher eine Reihe weiterer Fragestellungen, zu deren Beantwortung man sich immer wieder überlegen sollte, ob es sinnvoller ist, Aussagen über Gruppen zu erarbeiten oder Einzelfälle genau zu untersuchen.

2.8. Syndrome in der Arzneimittelüberwachung

Medikamente sind multipotent wirksam, die durch Arzneimittel hervorgerufenen Krankheiten können überall im Organismus und zu jeder Zeit auftreten. Mit Lues oder Tuberkulose vergleichbar, haben wir in den durch Arzneimittel hervorgerufenen Schädigungen ein Chamäleon der modernen Medizin vor uns. UAW können akut auftreten, chronisch in der Latenz oder chronisch in der Manifestationsdauer. Die Pathomechanismen, die zu den UAW führen, sind teils bekannt, teils unbekannt. Viele UAW lassen sich aus dem pharmakologischen und toxikologischen Profil der induzierenden Medikamente ableiten, sind somit plausibel, wenn nicht erklärbar, andere sind nicht nur unerwünscht, sondern auch unerwartet, sind nicht erklärbar, ja nicht einmal plausibel, vielleicht sogar heilmtückisch zu nennen. Die Analyse von Kausalitätsbeziehung kann damit zu einem schwierigen Unterfangen werden, mehr abwägendes Urteilen als logisches Schließen sein.

UAW offenbaren sich dem Untersucher häufig als nebeneinander aufgereichte Symptome, ohne sichtbaren Zusammenhang untereinander. Eine der Ursachen für dieses wechselhafte Bild ist die Tatsache, daß wir komplexe Erscheinungen in unserer Wahrnehmung in Einzelelemente zerlegen, den Wald vor lauter Bäumen nicht sehen, erst relativ spät lernen, den Teil für das Ganze zu nehmen. Wenn wir Wörter lernen, und diese mit Ereignissen

verbinden, so führt das noch zu keinen Begriffen, die den Umgang mit den Dingen erleichtern, Zusammenhänge und Regelmäßigkeiten begreifbar und anschaulich machen, das Wesentliche mitteilen.

Wenn ein Patient Störungen der Orientierung und der Sinneswahrnehmung zeigt, wenn er stark schwitzt, nicht schlafen kann, im Antrieb gesteigert und umtriebig ist, nachdem er ein anticholinerg wirkendes Medikament eingenommen, so spricht man von einem Delir, das durch das eingenommene Medikament induziert worden ist. Es ist sicherlich sinnvoll, all diese einzelnen Qualitäten der Wahrnehmung als Teil eines Ganzen, einer nosologischen Gesamtheit, zu betrachten, die sich hinter all diesen Einzelercheinungen verbirgt, und nicht als eine Summe von eigenständigen, singulären Phänomenen.

Das Symptom ist der einzelne Stein im Mosaik unserer Wahrnehmung, lenkt uns vom Wesentlichen oft ab, ist zur Beschreibung der komplexen Phänomene vielfach ungeeignet, da es unseren Blick an der unwesentlichen Einzelheit festhält.

Was ändert sich an der Tatsache des Delirs, wenn bei einem Patienten ein oder zwei Symptome mehr oder weniger beobachtbar sind. Man unterscheidet dann vielleicht in der Quantität, spricht vielleicht von einem Prädelir oder von einem Voll-delir.

Das Delir ist keine Diagnose, es kann ja viele Ursachen haben,

es ist auch kein Symptom, da es keine Einheit unserer Wahrnehmung, sondern eine Gesamtheit von Einzelbeobachtungen ist, die sich zu einem Bild zusammenfügen. Es handelt sich um ein Syndrom. Der Begriff des Syndromes gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Medizin. Während die Diagnose auch Aussagen macht über die Ätiologie einer Erkrankung, zum Beispiel phlegmonöse Appendizitis, bleibt das Syndrom ganz auf der beschreibenden Ebene, zum Beispiel akutes Abdomen.

Unter einem Syndrom versteht man eine Gesamtheit von Symptomen, die gleichzeitig oder nacheinander auftreten, also Symptomkonstellationen, die bei einer bestimmten Erkrankung beobachtet werden. Ein Syndrom ist eine beobachtbare Gesamtheit, die sich aus Einzelbeobachtungen zusammensetzt. Das Symptom ist direkt beobachtbar, somit eine Observable im Sinne der Physik, während das Syndrom durch die Synthese von einzelnen Beobachtungen entsteht, also ein zusammengesetzter Begriff ist. Das Syndrom vermittelt ein Bild von Symptomen, ist die Abbildung des Mehrdimensionalen in die Eindimensionalität.

Bei der Bildung eines Syndromes geht man stillschweigend davon aus, daß die einzelnen Symptome durch eine Kausalkette miteinander verknüpft sind. Die Symptome eines Syndromes sind nicht unabhängig voneinander, weder im begrifflichen noch im statistischen Sinne. Die Syndrome dagegen sind voneinander unabhängige Entitäten.

Die begrifflich unabhängigen Syndrome eignen sich besser zur Mitteilung und Beschreibung von Krankheitsbildern, da sie keinerlei Redundanzen enthalten. Andererseits bestehen zwischen Krankheiten und Syndromen keine eindeutigen ja nicht einmal eindeutige Beziehungen. Weder ist die Krankheit durch das Syndrom, noch das Syndrom durch die Krankheit bestimmt. Syndrome sind hinsichtlich ihrer Ursachen unspezifisch, ebenso sind die Krankheiten hinsichtlich ihrer Wirkungen, der Syndrome unspezifisch. Für ein Syndrom kann es viele Noxen geben und eine Noxe kann durch verschiedene Syndrome zum Ausdruck kommen. Die Art der pathologischen Auffälligkeit erlaubt in der Regel keinen sicheren Rückschluß auf die zu Grunde liegende Erkrankung.

Es soll nun versucht werden, den Begriff des Syndromes logisch zu interpretieren.

Wir gehen davon aus, daß sich eine Krankheit, nennen wir sie K , in einer Menge von Symptomen, nennen wir sie $\{S_i\}$, manifestieren kann. Diese Menge von Symptomen ist nicht unabhängig voneinander, sondern das Auftreten der einzelnen Symptome ist durch logische Verknüpfungen miteinander verbunden. Zum Beispiel mag Symptom S_1 nur höchstens dann auftreten, wenn S_2 nicht auftritt und S_3 vorher aufgetreten ist. Die Menge der zu einer Krankheit gehörigen Symptome bildet also eine logische Formel F .

Nach einem Satz aus der Aussagenlogik gibt es eine sogenannte disjunktionale Normalform zu F . Es handelt sich dabei um eine logische Formel N , die zu F logisch äquivalent ist und aus den gleichen Primformeln S_i , also den einzelnen Symptomen, wie F zusammensetzt. N hat die Gestalt:

$$N = A_1 \vee A_2 \vee \dots \vee A_m$$

Dabei bedeutet das Zeichen " $\vee$ " die Disjunktion und die A_j sind Teilformeln, die nur aus Konjunktionen von S_i oder deren Negationen bestehen. Ein A_j kann zum Beispiel die Gestalt

,

$$A_1 = S_1 \text{ und } S_2 \text{ und nicht } S_3.$$

Diese Teilformeln nennen wir Syndrome.

Es gilt somit, falls die Krankheit K vorhanden ist, muß mindestens eines der Syndrome A_j vorhanden sein. In der Sprache der Logik ausgedrückt heißt dies:

$$K \rightarrow A_1 \vee A_2 \vee \dots \vee A_m$$

Der Pfeil " $\rightarrow$ " ist dabei die logische Implikation.

Aus dieser Formel ist sofort ersichtlich, daß in der Regel ein Syndrom keine Krankheit definiert. Man kann jedoch umge-

kehrt sagen, daß aus dem Fehlen aller einer Krankheit zugeordneten Syndrome das Vorhandensein der Krankheit selbst ausgeschlossen werden kann.

Es sind sehr viele mathematische Verfahren bekannt, die sich als Algorithmus zur Syndrombildung eignen. Ein Verfahren, das die Variablen gemäß ihrer korrelativen Beziehungen in voneinander statistisch unabhängige Variablengruppen ordnet, liegt in der Faktorenanalyse vor. Falls die untersuchten Variablen, in diesem Falle Syndrome, mit der Vektorraumstruktur verträglich sind, wirkt die Faktorenanalyse datenreduzierend bei nahezu beliebig erhaltener Vollständigkeit der Information.

Untersucht wurden die Daten von 920 Patienten aus den Psychiatrischen Universitätskliniken Berlin und München, die innerhalb des Zeitraumes vom 6.5.79 bis 31.12.81 eine UAW entwickelt haben. Bei den berücksichtigten UAW wurden dabei weder Stufe noch Wahrscheinlichkeitsgrad der Anschuldigung beachtet.

Für jeden Patienten bilden jeweils diejenigen UAW, die im gleichen Zeitraum beobachtet wurden, einen Satz. Um zu vermeiden, daß ein Patient mehrmals in die Auswertung eingeht, wurde jeweils lediglich die erste UAW-Periode eines Patienten berücksichtigt. Bei den 920 Patienten wurden insgesamt 965 UAW-Perioden gefunden, von denen 45 dann unberücksichtigt blieben.

Von den 920 in die Auswertung eingegangenen Sätzen enthielten 75 ein, 216 zwei, 205 drei, 181 vier, 108 fünf und 135 sechs und mehr UAW-verdächtige Ereignisse. Bereits diese Tatsache ist ein Hinweis darauf, daß sich UAW als Syndrome manifestieren. Es stellt sich jedoch die Frage, ob diese Symptomkonstellationen einen inneren Zusammenhang zeigen.

In die Berechnung eingegangen sind sämtliche 118 mit dem Befundbogen erhobene Symptome. Die Items wurden einstufig skaliert mit "nicht vorhanden" = 0 und "vorhanden" = 1. Als Ähnlichkeitsmaß wurde die Produkt-Moment-Korrelation herangezogen und dann eine Faktorenanalyse nach dem Hauptkomponentenmodell mit der Kommunalitätsschätzung von eins gerechnet. Anschließend wurden die erhaltenen Faktoren nach dem VARIMAX-Verfahren rotiert. Die Anzahl der bedeutsamen Faktoren wurde mit Hilfe des Scree-Testes nach Catell (Abb. 1) bestimmt. Es ergaben sich dabei 19 Faktoren, die 69% der Gesamtvarianz erklären.

Den einzelnen Syndromen wurden primäre und akzessorische Symptome zugeordnet. Für die Zuordnung eines Symptoms zu einem Faktor wurde eine substanzielle Ladung von $a = 0.3$ gefordert. Falls zusätzlich der Koeffizient $a^2:h^2$ (h^2 ist die Kommunalität) erfüllt war, wurde das Symptom primär genannt, ansonsten akzessorisch. Der begriffliche Gehalt eines Syndromes wird durch die primären Symptome bestimmt, die akzessorischen

Symptome runden das Bild des Syndromes ab.

Von den 114 Items des Befundbogens konnten 76 einem Syndrom zugeordnet werden. Die restlichen 38 Symptome treten entweder singulär auf oder wurden zu selten oder gar nicht beobachtet.

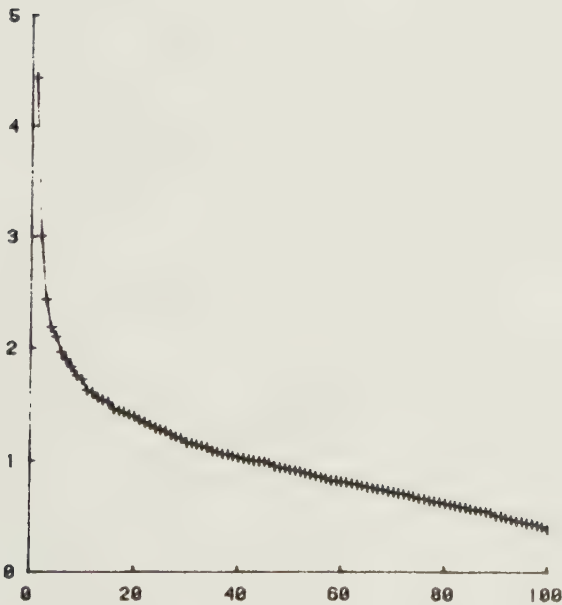


Abb. 9: Eigenwertdiagramm

Tab. 1: Delirantes Syndrom

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
delirant	2.91	0.86	0.86	0.98
Orientierungsstörung	3.65	0.76	0.76	0.76
Sinnestäuschungen	2.59	0.63	0.73	0.85
and. psychom. Stör.	6.55	0.53	0.53	0.53
akzessorisch:				
Schlafstörungen	3.17	0.51	0.50	0.48
Schwitzen	4.44	0.5	0.48	0.46
inh. Denkst. (Wahn)	2.64	0.57	0.42	0.31
and. form. Denkst.	1.43	0.46	0.36	0.28
Antriebssteigerung	2.38	0.67	0.35	0.19
Konz. u. Auff.-Stör.	2.64	0.62	0.32	0.17

Tab. 2: Syndrom der Leberaffektion

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
GPT	12.10	0.73	0.82	0.91
GOT	6.13	0.64	0.76	0.91
γ -GT	10.68	0.62	0.76	0.93
alk. Phosphatase	2.91	0.47	0.61	0.78
akzessorisch:				
BSG	2.11	0.51	0.34	0.23

Tab. 3: Hypokinetisch-rigides Syndrom

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Muskeltonus erh.	12.16	0.78	0.86	0.95
Hypokinsen	12.42	0.76	0.85	0.95
akzessorisch:				
Akathisie	9,51	0.41	0.43	0.45
Hypersalivation	4.28	0.53	0.28	0.15

Tab. 4: Syndrom der Blutdruckänderung

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
RR syst. im Liegen	6.77	0.63	0.75	0.9
RR diast. im Liegen	1.85	0.65	0.74	0.84
RR diast. im Stehen	0.42	0.56	0.71	0.9
RR syst. im Stehen	4.12	0.54	0.6	0.67

Tab. 5: Störungen des Gedächtnisses, Bewußtseins und der Auffassung (Psychoorganisches Syndrom)

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Gedächtnisstörungen	1.22	0.63	0.68	0.73
and. Bewußtseinsstör.	1.96	0.54	0.66	0.8
Konz. u. Auff.-Stör.	2.64	0.62	0.65	0.68
akzessorisch:				
formales Denk. verl.	2.17	0.55	0.5	0.47
Orientierungsstörung	3.65	0.76	0.39	0.2
Muskeltonusniedr.	0.05	0.62	0.32	0.17

Tab. 6: Temperatur, BB-Veränderungen, BSG

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Temperatur	1.06	0.62	0.74	0.88
and. BB-Veränd.	0.37	0.61	0.71	0.83
BSG	2.11	0.51	0.34	0.84
akzessorisch:				
and. blutchem. Veränd.	0.48	0.72	0.42	0.24

Tab. 7: Depressives Syndrom

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Antriebsminderung	4.7	0.7	0.82	0.95
depr. Verstimmung	3.75	0.7	0.8	0.91
akzessorisch:				
form. Denken verl.	0.21	0.55	0.41	0.31
Müdigkeit	16.71	0.54	0.3	0.18

Tab. 8: Herzrhythmusstörungen

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
EKG-Rhythmusstörungen	1.96	0.7	0.76	0.83
Pulsveränderungen	5.81	0.61	0.6	0.58
akzessorisch				
kreislaufabh. Kompl.	0.9	0.64	0.43	0.3
Herzsensationen	1.64	0.58	0.25	0.11

Tab. 9: Manisches Syndrom

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
gehobene Stimmung	0.48	0.61	0.76	0.96
form. Denk. beschl.	0.21	0.65	0.71	0.88
Antriebssteigerung	2.38	0.57	0.76	0.51
akzessorisch:				
and. form. Denkst.	1.43	0.46	0.34	0.28

Tab. 10: Hautveränderungen

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Exantheme	2.48	0.66	0.78	0.92
Pruritus	1.0	0.61	0.77	0.96
Fotosensibilität	0.21	0.33	0.53	0.83

Tab. 11: Übelkeit-Erbrechen

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Übelkeit	2.06	0.66	0.78	0.92
Erbrechen	0.85	0.67	0.76	0.9
akzessorisch:				
Magen-Darm-beschw.	2.01	0.51	0.48	0.46

Tab. 12: Katatonies Syndrom

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Ich- und Pers.-Störung	0.37	0.53	0.69	0.91
stupurös-mutistisch	0.79	0.57	0.53	0.51
akzessorisch:				
inh. Denkst. (Wahn)	1.43	0.57	0.52	0.47
and. aff. Störung	4.97	0.63	0.35	0.24

Tab. 13: Harnsäure - Kreatinin

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Harnsäure	0.21	0.64	0.75	0.88
Kreatinin	0.16	0.69	0.74	0.79
akzessorisch:				
Blutzucker	0.16	0.77	0.47	0.28

Tab. 14: Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Gewicht	1.96	0.68	0.8	0.94
Appetit	1.96	0.64	0.77	0.93

Tab. 15: Innere Unruhe

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Innere Unruhe	1.9	0.5	0.66	0.87
akzessorisch:				
Schlafstörungen	3.17	0.51	0.47	0.43
and. aff. Störungen	4.97	0.53	0.36	0.25
Antriebssteigerung	2.38	0.67	0.34	0.18
and. psychom. Stör.	6.55	0.52	0.36	0.2

Tab. 16: Herzsensationen, Kopfdruck, Parästhesien
(Vegetat. Syndrom I)

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Herzsensationen	1.64	0.58	0.65	0.74
Kopfdruck	1.06	0.56	0.63	0.72
Parästhesien	0.53	0.56	0.63	0.72

Tab. 17: Schwindel - Kollaps

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Schwindel	7.66	0.65	0.73	0.83
Kollaps	2.06	0.59	0.72	0.87

Tab. 18: Mundtrockenheit mit Akkomodationsstörungen

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Mundtrockenheit	1.96	0.55	0.69	0.87
Akkomodationsstörung	4.28	0.59	0.57	0.55
akz.:				
Tremor feinschl.	9.14	0.55	0.404	0.3
Obstipation	2.7	0.46	0.26	0.14

Tab. 19: Lokale Injektionskomplikationen

Symptom	Schwierigkeit	h^2	a	a^2/h^2
Lokale Injektionskom.	0.11	0.67	0.82	0.98
Thrombos. u. Thrombop.	0.21	0.69	0.81	0.97

3. Diskussion

Durch Arzneimittel hervorgerufene Schädigungen sind zu einem Risiko des Alltags geworden, mit dem rechnen muß, wer Arzneimittel einnimmt oder verschreibt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind nicht so selten wie erwünscht, und sie werden um so häufiger, je gründlicher nach ihnen gesucht wird.

Spätestens seit den großen Arzneimittelkatastrophen wird die Notwendigkeit einer wirkungsvollen Arzneimittelüberwachung immer mehr anerkannt, die Anzahl der Untersuchungen, die sich mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen beschäftigen, nimmt beständig zu. Die Staatsgewalt hat mit der Formulierung des neuen Arzneimittelgesetzes einen äußeren Rahmen geschaffen, in dem sich das Wechselspiel von Zulassung und Verbot auf dem Markt abspielen soll. Nach diesem Gesetz sollen ärztliche Erfahrungen systematisch gesammelt und weitergegeben werden, so daß schließlich eine Urteilsbildung über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der einzelnen Arzneimittel ermöglicht wird. Grundlage dieser Urteilsbildung sollte eine wissenschaftlich fundierte Methode sein, die allgemein anerkannt und in sich konsistent ist. Die Werturteile über die Arzneimittel sollten lediglich auf Grund wissenschaftlich fundierter Erkenntnisse und Meinungen gesprochen werden. Tatsächlich jedoch existiert diese umfassende und unumstrittene wissenschaftstheoretische Methodik nicht, kann vielleicht gar nicht existieren.

In Folge der chronischen Schwäche der Erkenntnistheorie hat sich der Handlungsort der Urteilsfindungen immer mehr vom Labor entfernt und auf den Gerichtssaal zubewegt. Juristische Prozesse zwischen Arzneimittelherstellern und Verbrauchervertretern werden laufend geführt, in den USA mehr als bei uns, und ihre Häufigkeit wird in Zukunft zunehmen. Die Konsensfähigkeit bei derartigen Prozessen hängt unter anderem vom vorliegenden Erkenntnismaterial und dem verwendeten Begriff von empirisch gewonnener Erkenntnis ab.

Die Verwendung einer Substanz als Arzneimittel spielt sich im Spannungsfeld der Interessen verschiedener Vertreter der Öffentlichkeit ab. Der Patient als Verbraucher sieht im Medikament in erster Linie das Heilmittel, das ihn von seinen Leiden befreien soll. Er fordert vom Arzt rationale diagnostische und therapeutische Entscheidungen, die auf Grund von Erfahrung und wissenschaftlicher Kenntnis gefällt werden und möglichst wenig Schaden anrichten. Die Interessen des Patienten sollten mit denen des Arztes identisch sein.

Industrie und Handel sehen im Medikament in erster Linie eine Ware, die verkauft werden will und die die möglicherweise hohen Entwicklungskosten wieder hereinbringen soll. Der Hersteller verfolgt in der marktwirtschaftlich orientierten Gesellschaft zunächst rein kommerzielle Interessen im Sinne der Gewinnmaximierung und Umsatzsteigerung. Qualität und Gebrauchs-

wert der Produkte spielen zunächst eine zweitrangige Rolle. Der dynamische Prozess, in dem sich ein Medikament behaupten muß, wird reguliert durch den Konkurrenzdruck der Hersteller untereinander, das Verbrauchsverhalten von Ärzten und Patienten und schließlich durch Eingriffe des Gesetzgebers. Im optimalen Falle sollte daraus folgern, daß das Medikament mit den höchsten therapeutischen Qualitäten den stärksten Umsatz erzielt. Dies ist jedoch nicht immer der Fall und an dieser Tatsache wird sich vermutlich auch so schnell nichts ändern.

Ein wichtiger Ansatzpunkt, der mit vielen anderen dazu beitragen könnte, daß die Arzneimitteltherapie mehr von einer Warte der Vernunft und des rationalen Abwägens aus betrieben wird und - nicht zu vergessen - betrieben werden kann, ist die Arzneimittelüberwachung.

Ziel der Arzneimittelüberwachung ist die qualitative und quantitative Beschreibung des Wirkungsverlaufes einer Therapie. Arzneimittelüberwachung hat die Struktur einer empirischen Wissenschaft mit all ihren methodischen Schwierigkeiten und Unsicherheiten. Nach Karl Popper ist eine Vorgehensweise nur dann wissenschaftlich, wenn ihre Aussagen in Form von Allaussagen formuliert werden und die Möglichkeit der Falsifizierbarkeit besteht. Nach dieser Definition sind rein beschreibende Aussagen, wie sie in der medizinischen Statistik

häufig verwendet werden, keine wissenschaftlichen Aussagen und damit überflüssig. Einen Ausweg aus diesem Problem bietet Thomas S. Kuhn, der vom Begriff des Paradigmas ausgeht. Ein Paradigma ist eine wissenschaftliche Aussage, die sich im Laufe der Zeit gegen andere Konkurrenzaussagen durchsetzen kann und damit zu einer als "gültig" anerkannten Aussage wird. Um als Paradigma angenommen zu werden, muß eine Theorie als besser erscheinen, als die mit ihr im Wettstreit liegenden, sie braucht aber nicht alle Tatsachen, mit denen sie konfrontiert wird, zu erklären. Interessant an der Theorie Kuhns ist, daß es nicht interessiert, ob eine Aussage wahr oder falsch ist. Entscheidend ist lediglich, daß sie die Phänomene besser beschreibt, als die konkurrierende Aussage.

Nach Hölzel c. al. (1982) und Überla (1982) kann man vier Begründungsebenen der medizinischen Erfahrung unterscheiden, die nebeneinander bestehen und sich gegenseitig ergänzen. Es handelt sich dabei um klinische Intuition, Mitteilung von Kasuistiken und Einzelfallstudien, klinische Beobachtungsstudien und kontrollierte randomisierte Studien. Während der klinischen Intuition jede Beweiskraft fehlt, sind bereits Einzelfallstudien in besonderen Erkenntnissituationen, wie zum Beispiel bei der Beschreibung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, indiziert und durchaus ausreichend. Auch bei der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie kommt die

Einzelfallanalyse in Verbindung mit einem prospektiven Kohortenansatz zur Anwendung. Prospektive Beobachtungsstudien sollten sich von der randomisierten klinischen Studie lediglich durch die fehlende Randomisierung unterscheiden. Wie bereits erwähnt, sind sowohl das Intensiv-Drug-Monitoring als auch die organisierte Spontanerfassung bei der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie kontrollierte prospektive Kohortenstudien. Die randomisierte Studie ist ein Versuch, naturwissenschaftliches Experimentieren zu imitieren. Da im Augenblick keine bessere Alternative sichtbar ist, wird die randomisierte klinische Studie als die sicherste Informationsquelle in der klinischen Forschung angesehen. Die genannten Begründungsebenen enthalten in ihrer Reihenfolge auch eine Reihenfolge der sich steigernden Qualität empirischer Erfahrung. Wenn eine Aussage auf einer niedrigen Ebene bestätigt und auf einer höheren Ebene bestätigt wird, so ist damit ein Indiz dafür vorhanden, daß die Aussagen den Tatsachen nicht gerecht wird, also korrekturbedürftig ist. Konforme Fälle erhöhen den Bestätigungsgrad, machen es wahrscheinlicher, daß sich die Aussage im Kuhnschen Sinne durchsetzt, zu einem Paradigma wird.

Arzneimittelüberwachung ist eine empirische Wissenschaft, die sich epidemiologischer Methoden bedient. Epidemiologie spielt sich in zwei Forschungsebenen ab, der erklärenden und verstehenden und andererseits der Prävention von Krankheiten.

Im Rahmen der präventiven Interventionsforschung werden Informationen gesammelt, die dann später als praktische Entscheidungen in der Gesundheitspolitik verwendet werden können. Zum Beispiel können Angaben über das Auftreten von schweren unerwünschten Wirkungen bei einem für nicht unbedingt notwendig gehaltenen Arzneimittel zum Widerruf der Zulassung auf dem Markt führen. Im Rahmen der erklärenden Forschung werden Beobachtungen gesammelt, um das Wissen um die untersuchenden Krankheiten zu vermehren.

Robert Koch hat im letzten Jahrhundert ein Modell des strengen Determinismus für die Ätiologie von Krankheiten aufgestellt. Ein Agens muß in jedem Krankheitsfall nachweisbar sein, bei keiner anderen Krankheit als nichtpathogener Begleitfaktor auftreten und es soll in reiner Form isolierbar sein und bei einem vulnerablen Tier die Krankheit hervorrufen können, bevor es als Ursache der Krankheit anerkannt werden soll. Koch hatte als Modell seiner Forschung das Tuberkel-Bakterium vor Augen, wo die Forderungen auch erfüllbar sind. Zumindest für die Anwendung auf die Erforschung ist dieses Modell der notwendig und hinreichenden Bedingung mit Spezifitätsnachweis nicht brauchbar, da es viel zu streng und zu selten erfüllbar ist. Aus diesem Grunde ist man in der Ätiologie vom Begriff der Krankheitsursache abgerückt und hat statt dessen den Begriff des Risikofaktors eingeführt. Damit ein Ereignis

als Risikofaktor für eine Krankheit anerkannt werden kann, muß ein erkennbarer Zusammenhang zwischen Ereignis und Krankheit bestehen, das Ereignis muß vor der Krankheit auftreten und der festgestellte Zusammenhang darf nicht auf einem fehlerhaften Schluß, zum Beispiel auf einem Auswahlfehler bei Gruppenvergleichen, beruhen. Bradford und Hill (1971) haben sieben Kriterien vorgeschlagen, die erfüllt sein sollten, bevor ein Ereignis für den Ausbruch einer Krankheit mit verantwortlich gemacht werden kann. Der Zusammenhang muß möglichst streng nachweisbar sein, es sollte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, oder ein Schwellen oder Sättigungs-Effekt beobachtbar sein, der zeitliche Zusammenhang muß stimmen, die Beobachtungen sollten widerspruchsfrei sein, die Hypothese sollte plausibel und die Beobachtungen kohärent sein, schließlich ist die Spezifität des Zusammenhanges günstig.

Arzneimittel können unerwünschte Wirkungen, also Krankheiten hervorrufen. Also sind Arzneimittel Risikofaktoren für bestimmte Krankheiten. UAW können akut auftreten, chronisch in der Latenz und chronisch in der Manifestationsdauer sein, sie können als Induktor, Promotor oder Expressor einer Krankheit auftreten. Die Mechanismen, durch welche UAW zustande kommen sind teils bekannt, teils unbekannt, einige sind vermeidbar, andere sind unvermeidbar. UAW treten in der Regel selten auf, sind nicht beliebig wiederholbar, treten häufig ohne erkennbare Gesetzmäßigkeit auf, die Rahmenbedingungen

ihres Auftretens sind zum großen Teil unerforscht. Die genannten Aussagen legen den Schluß nahe, daß UAW in einem finanziell vertretbaren Aufwand mit kontrollierten randomisierten Studien nicht untersuchbar sind.

Es ist wohl unbestritten, daß der kontrollierte und randomisierte Arzneimittelversuch das schärfste und in vielen Fällen auch ein praktikables Instrument der klinischen Forschung darstellt. Diese Aussage trifft vor allem für Ereignisse mit mittlerer Inzidenz zu.

Für nahezu sicher eintretende therapeutische Konsequenzen kann der Arzneimittelversuch unterlassen werden. Dazu ein Beispiel:

Bis zur Einführung der Appendektomie im Jahre 1896 war ein Patient, der an einer phlegmonösen Appendizitis erkrankte, praktisch rettungslos dem Tod geweiht. Mit Einführung der Appendektomie hat sich die Situation schlagartig geändert. Der Unterschied zwischen der praktisch 100%igen Mortalität vor und der äußerst geringen Mortalität nach Einführung der Appendektomie hatte zu einer Erfahrung geführt, der unter Anspruch auf Evidenz jederzeit allgemein konsensfähiger Erkenntniswert zugesprochen wurde. Die Wirksamkeit der Methode wurde, wenn man so will, durch eine historische Kontrollgruppe belegt.

Die Bewertung von Medikamenten mit den selben Indikationen oder die Behandlung von Krankheiten mit starker Tendenz zur Spontanheilung verlangen dagegen vergleichende Methoden der Therapieforschung, um zwischen Behandlungseffekt und biologischer Variabilität unterscheiden zu können.

Seltene und unerwartete Wirkungen sind nicht ohne weiteres willkürlich reproduzierbar, treten häufig ohne erkennbare Regel auf und gefährden bisweilen den Menschen. Zur Erforschung dieser Art von therapeutischen Konsequenzen sind daher experimentelle Studien ein wenig geeignetes Instrument. Die Therapieforschung ist aus diesem Grunde hauptsächlich auf Mitteilung von Kasuistiken und Einzelfallstudien, klinische Beobachtungsstudien und klinische Intuition angewiesen.

In den letzten 25 Jahren wurden verschiedene Methoden zur Untersuchung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) entwickelt. Im klinischen Betrieb konnten sich dabei vor allem Kohorten-Studien, Fall-Kontroll-Studien und Drug-Monitoring durchsetzen.

Unter Arzneimittelwirkung versteht man ein Ereignis, das unter bestimmten Bedingungen notwendig auf das ursächliche Ereignis, die Arzneimittelanwendung, folgt. Arzneimittelwirkungen kann man gemäß ihrem Nutzen einteilen in erwünschte und unerwünschte Wirkungen. Eine unerwünschte Arzneimittel-

wirkung ist eine Wirkung des Arzneimittels, das eine für den Patienten ungünstige Eigenschaft neu hervorruft, oder eine bereits bestehende ungünstige Eigenschaft in ihrer Ausprägung verstärkt. Man kann nach Kewitz unerwünschte Arzneimittelwirkungen einteilen in Nebenwirkungen, Unwirksamkeit, Mißbrauch und pharmazeutisch bedingte unerwünschte Wirkungen.

Mit Hilfe von Drug-Monitoring Programmen werden an Kliniken unter Verwendung prospektiver Methoden vor allem früh auftretende UAW systematisch erfaßt. Die Erfassung spät auftretender UAW geschieht eher zufällig. Durch Verwendung retrospektiver Methoden können auch sehr spät auftretende UAW wie zum Beispiel Spätdyskinesien systematisch untersucht werden.

Bei dem Projekt "Drug Monitoring in der Psychiatrie" kommen vor allem das Intensiv-Drug-Monitoring und eine etwas schwächere Variante, die organisierte Spontanerfassung zur Anwendung. Die beiden Methoden unterscheiden sich vor allem hinsichtlich der beobachteten Zielgrößen, dem Stichprobenumfang und dem Erhebungsmodus.

Gegenstand der Untersuchung der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie sind UAW-verdächtige Ereignisse. Diese Ereignisse werden mit Hilfe der Kategorien Stufe und Wahrscheinlichkeitsgrad der Anschuldigung klassifiziert. Der Be-

griff der Stufe soll den unscharfen und begrifflich schwer faßbaren Schweregrad beschreiben. Die Stufe eines UAW-verdächtigen Ereignisses wird definiert durch die therapeutischen Konsequenzen, die das Auftreten eines UAW-verdächtigen Ereignisses nach sich zieht. Die Stufe ist somit der Versuch einer operationalen Beschreibung des Schweregrades eines UAW-verdächtigen Ereignisses.

Mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad der Anschuldigung soll die Sicherheit der vermuteten Kausalitätsbeziehung zwischen Medikamentenanwendung und Auftreten des Ereignisses quantifiziert werden. Diese Vorgehensweise ist sehr umstritten. Nach Meinung vieler Statistiker sollte die Bewertung der Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen induzierendem Medikament und UAW lediglich durch objektivierbare Häufigkeitsvergleiche mittels statistischer Methoden, auf keinen Fall jedoch durch den Drug-Monitor geschehen.

Die Methode des Gruppenvergleiches ist bei häufigen UAW die Methode der Wahl. Bei weniger häufigen, und diese sind ja die eigentlichen Zielgrößen des Drug-Monitorings ist diese Methode zu unscharf und erfordert zu hohe Fallzahlen, ist somit in der Praxis nur schwer durchführbar. Dazu kommen noch die Bedenken verschiedener Statistiker, bei einer Beobachtungsstudie analytische Auswertungsmethoden anzuwenden.

Aus diesem Grunde ist die Einzelfallanalyse mit pragmatischer Quantifizierung der Ursache-Wirkungs-Beziehung durch den untersuchenden Arzt ein gangbarer Ausweg, will man nicht auf weite Teile der Medikamentenüberwachung generell verzichten. Ohne Bewertung der Kausalität ist mit den üblichen Fallzahlen an eine aussagekräftige Auswertung der Daten nicht zu denken.

Im Rahmen des Intensiv-Drug-Monitorings (IDM) wird eine zufällig ausgewählte Stichprobe - etwa 10% der Patienten jeder der beteiligten Kliniken - prospektiv auf auftretende UAW beobachtet. Neben den auftretenden UAW-verdächtigen Ereignissen werden zusätzlich alle pathologischen Symptome der beobachteten Patienten erfaßt. Es handelt sich um eine Studie vom Typ (P,II) nach Finney.

Beim Organisierten-Spontanerfassungs-System (OSE) liegt eine Totalerhebung vor. Es werden sämtliche UAW-verdächtige Ereignisse, die zu einem Absetzen der angeschuldigten Medikamente führen, erhoben. Es handelt sich um eine Studie vom Typ (P,II) bzw. (E,I) nach Finney.

Sowohl beim IDM als auch beim OSE werden die erhobenen Ereignisse neben der vollständigen Medikation in ihrem zeitlichen Ablauf aufgezeichnet. Es sind somit eine große Anzahl von

Auswertungen denkbar und zulässig. Die beiden Studien können zum Beispiel als Kohorten- als auch als Fall-Kontrollstudie aufgefaßt werden. Ebenso sind die gespeicherten Daten im Sinne eines Registers verwendbar.

Im Rahmen des Projektes Drug-Monitoring in der Psychiatrie wurden bisher etwa 15000 Patienten beobachtet. Mit den erhobenen Daten wird der Verlauf der Medikation mit Psychopharmaka und der auftretenden UAW quantitativ beschrieben. Die Menge der im Computer gespeicherten Daten entspricht ungefähr der Menge der im New Yorker Telefonbuch gespeicherten Informationen.

Aus dieser Fülle von Einzeldaten sollen dann durch geschickte Anwendung statistischer Methoden sinnvolle und klinisch relevante Aussagen über den Einsatz von Psychopharmaka in der Klinik gewonnen werden.

Es sollen dabei neben der Beschreibung der Medikation Art, Häufigkeit, Inzidenz und zeitlicher Verlauf der UAW charakterisiert werden. Von Interesse sind auch Dosis-Wirkungs-Beziehungen, die Frage nach Risikogruppen und die Existenz von Wechselwirkungen der Medikamente untereinander und mit anderen Faktoren.

Zur Bewältigung dieser Aufgaben war die Entwicklung umfangreicher Computer-Software nötig. Mit Hilfe dieser Computer-Programme sind On-Line-Erfassung der Daten, Korrektursystem, Patienten-Suchsystem, deskriptive Auswertung der Daten unter Berücksichtigung der besonderen Struktur, optische Darstellung von Verläufen und ein UAW-Warnsystem realisiert. In Verbindung mit käuflicher Software können auch analytische Auswertungen getätigt werden.

Schließlich ist auch noch die Frage von Interesse, ob sich UAW in der Regel als einzelne Symptome manifestieren, oder Syndromcharakter haben. Der Begriff des Syndromes ist dabei nicht ätiologisch, sondern rein beschreibend zu verstehen. Während die Diagnose auch Aussagen macht über die Ursache und Entstehung einer Erkrankung, bleibt das Syndrom ganz auf der beschreibenden Ebene.

Ein Syndrom ist eine beobachtbare Gesamtheit von Symptomen, die gleichzeitig oder nacheinander auftritt. Es handelt sich um Symptomkonstellationen, die häufiger beobachtet werden und von denen man annehmen kann, daß sie durch eine in der Regel nicht bekannte Kausalkette verknüpft sind. Die zu einem Syndrom gehörenden Symptome sind nicht unabhängig voneinander, weder im begrifflichen, noch im statistischen Sinne.

Zwischen Krankheiten und Syndromen besteht keine eindeutige, ja nicht einmal eine eindeutige Beziehung. Weder bestimmt die Krankheit das Syndrom noch das Syndrom die Krankheit.

Eine weitverbreitete Methode der Syndrombildung besteht in der Anwendung der Faktorenanalyse. Dieses Verfahren ordnet die Variablen gemäß ihrer korrelativen Beziehungen in voneinander statistisch unabhängige Gruppen.

Auch mit den Befund-Daten des Projektes Drug Monitoring in der Psychiatrie wurde eine Faktorenanalyse nach dem Hauptkomponentenmodell gerechnet. Untersucht wurden die Daten von 920 Patienten aus den psychiatrischen Universitätskliniken Berlin und München, die im Zeitraum vom 6.5.79 bis 31.12.81 eine UAW entwickelt haben.

Von den 920 Patienten entwickelten 75 ein, 216 zwei, 205 drei, 181 vier, 108 fünf und 136 mehr als fünf UAW-verdächtige Ereignisse. Bereits diese Tatsache kann als Hinweis darauf gedeutet werden, daß UAW als Syndrome auftreten.

Es wurde eine Faktorenanalyse nach dem Hauptkomponentenmodell gerechnet. Als Ähnlichkeitsmaß wurde die Produkt-Moment-Korrelation herangezogen. Die erhaltenen Faktoren wurden anschließend mit dem VARIMAX-Verfahren rotiert. Die Anzahl der

bedeutsamen Faktoren wurde graphisch mit dem Scree-Test bestimmt. Dabei ergaben sich 19 Faktoren, die mehr als 69% der Gesamtvarianz erklären.

Folgende Syndrome wurden gefunden:

Delirantes Syndrom, Leberaffektionen, hypokinetisch-rigides Syndrom, Blutdruckveränderungen, Störungen des Gedächtnisses, des Bewußtseins und der Auffassung, Temperaturerhöhung mit Blutbildveränderungen, depressives Syndrom, Herzrhythmusstörungen, manisches Syndrom, Hautveränderungen, Übelkeit mit Erbrechen, katatonies Syndrom, Harnsäureveränderungen, Appetit - steigerung mit Gewichtszunahme, Innere Unruhe, Herzsensationen, Schwindel mit Kollapsneigung, Mundtrockenheit und Akkomodationsstörungen und schließlich lokale Injektionskomplikationen.

Von den 114 Symptomen des Befundbogens konnten 76 einem Syndrom zugeordnet werden. Die restlichen 38 Symptome traten entweder singulär auf, oder wurden zu selten oder gar nicht beobachtet. Aufgrund der vorliegenden relativ geringen Fallzahl bei einer relativ inhomogenen Stichprobe ist eine abschließende Bewertung des Ergebnisses der Faktorenanalyse nicht möglich. Deshalb wird diese Untersuchung mit größerem Stichprobenumfang wiederholt werden. Die vorliegenden Zahlen sind jedoch vorsichtig als eine Bestätigung der Vermutung zu interpretieren, daß auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen Syndromcharakter haben.

Das Projekt zur Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie besteht seit Mai 1979. Seit dieser Zeit konnten die wichtigsten Fragestellungen des Projektes erfolgreich behandelt werden. Insbesondere hat sich gezeigt, daß mit dieser Methode die geeignet ist, reliable Ergebnisse über unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu liefern.

4. Zusammenfassung

Die wissenschaftliche Untersuchung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) gewinnt in der Medizin wachsende Bedeutung. In vielen Ländern werden groß angelegte Studien zur Untersuchung von Häufigkeit und Erscheinungsbild unerwünschter Arzneimittelwirkungen durchgeführt.

Trotz der großen Anzahl der durchgeführten Studien gibt es in der Literatur keine zusammenhängende Darstellung von Grundlagen und Methodik der Arzneimittelüberwachung. Auch statistische Untersuchungen über das syndromale Erscheinungsbild von UAW wurden bisher nicht veröffentlicht.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Methodik und theoretischen Grundlagen des vom Bundesgesundheitsamt geförderten Projektes zur Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie zu erarbeiten und darzustellen. Weiterhin wurde der Syndromcharakter von UAW untersucht.

Im ersten Teil der Arbeit werden kurz die wissenschaftstheoretischen Grundlagen der Arzneimittelüberwachung als empirische Wissenschaft dargestellt. Dabei wird besonders auf das methodische Problem der Kausalanalyse bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen eingegangen. Da UAW weder beliebig reproduzierbar sind noch regelmäßig auftreten, ist in vielen Fällen eine strenge Kausalanalyse nicht durchführbar. Ein theoretisch möglicher Ausweg aus dieser

Situation ist die Untersuchung von UAW durch statische Analyse randomisierter Studien. Schwere UAW sind jedoch seltene und häufig unvorhersehbare Ereignisse. Wegen der daher benötigten hohen Fallzahlen können UAW mit Hilfe randomisierter Studien nicht untersucht werden, will man nicht einen unvertretbaren Aufwand an Zeit und Geld betreiben. Das wichtigste Ergebnis des ersten Abschnittes der Arbeit ist zusammengefaßt die Aussage, daß die Einzelfallanalyse mit pragmatischer Quantifizierung durch den untersuchenden Arzt ein gangbarer Ausweg ist, um mit vertretbarem Aufwand zu reliablen Aussagen über Art und Häufigkeit von UAW zu kommen.

Im zweiten Teil der Arbeit wird zunächst das Projekt Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie unter methodischen Gesichtspunkten dargestellt. Anschließend wird als Beispiel für eine explorative Datenanalyse das syndromale Erscheinungsbild von UAW untersucht.

Gegenstand der Untersuchung der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie sind UAW. Es kommen zwei verschiedene Methoden der Datenerhebung, das Intensiv-Drug-Monitoring (IDM) und die organisierte Spontanerfassung (OSE) zur Anwendung. Im Rahmen des IDM wird eine zufällig ausgewählte Stichprobe prospektiv auf UAW aller Schweregrade untersucht. Beim OSE werden im Rahmen einer Totalerhebung sämtliche UAW erhoben, die zum Absetzen der angeschuldigten Medikamente führen. Sowohl beim IDM als auch bei der

OSE werden die erhobenen UAW gemeinsam mit dem zeitlichen Verlauf der Medikation gespeichert. Beide Studien sind prospektive Beobachtungsstudien und können sowohl als Kohortenstudien als auch als Fall-Kontroll-Studien aufgefaßt werden. Dem Design entsprechend stehen bei der statistischen Auswertung deskriptive Methoden im Vordergrund. Analytische Testmethoden kommen vor allem bei der Hypothesenbildung zur Anwendung.

Schließlich werden in der Arbeit als Beispiel einer explorativen Datenanalyse die Ergebnisse einer Faktorenanalyse dargestellt, womit die Frage nach der Syndromgenese von UAW untersucht wurde. Die Faktorenanalyse ordnet die Variablen gemäß ihrer korrelativen Beziehungen in voneinander statistisch unabhängige Gruppen.

Mit den Befunddaten von 920 Patienten, die im Zeitraum vom 6.5.1979 bis 31.12.1981 eine UAW entwickelt haben, wurde eine Faktorenanalyse nach dem Hauptkomponentenmodell gerechnet. 75 Patienten entwickelten ein, 216 zwei, 205 drei, 181 vier, 108 fünf und 135 mehr als fünf UAW-Symptome. Bereits diese Tatsache kann als Hinweis darauf gedeutet werden, daß UAW als Syndrome und nicht als singuläre Symptome auftreten.

Bei der Faktorenanalyse wurde als Ähnlichkeitsmaß die Produkt-Moment-Korrelation herangezogen. Die erhaltenen Faktoren wurden anschließend mit dem Varimax-Verfahren rotiert. Die Anzahl der bedeutsamen Faktoren wurde mit

dem Scree-Test bestimmt. Dabei ergaben sich 19 Faktoren, die mehr als 69% der Gesamtvarianz erklären. Von den 114 Symptomen des Befundbogens konnten 76 einem Syndrom zugeordnet werden. Die restlichen 38 Symptome traten zu selten oder gar nicht auf, so daß sie bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten. Als Ergebnis der durchgeführten Faktorenanalyse wurden folgende Faktoren gefunden:

Delirantes Syndrom, Leberaffektionen, hypokinetisch-rigides Syndrom, Blutdruckveränderungen, psychoorganisches Syndrom, Temperaturerhöhungen mit Blutbildveränderungen, depressives Syndrom, Herzrhythmusstörungen, manisches Syndrom, Hautveränderungen, Magen-Darm-Beschwerden, stupurös-mutistisches Syndrom, Nierenaffektionen mit Harnsäureerhöhung, Appetitsteigerung, Innere Unruhe, Herz-sensationen, Schwindel mit Kollapsneigung, Mundtrockenheit und Akkomodationsstörungen, lokale Injektionskomplikationen.

Sämtliche Faktoren sind medizinisch sinnvoll zu interpretieren und beschreiben Störungen von Organsystemen oder funktionellen Einheiten des Organismus. Die vorliegenden Ergebnisse sind als Bestätigung der Vermutung zu interpretieren, daß UAW in ihrem Erscheinungsbild Syndromcharakter haben.

Literaturverzeichnis

1. Albert, H:
 Traktat über kritische Vernunft
 J. C. B. Mohr (Paul Siebeck), Tübingen, 1968

2. Ayd, F:
 Fear of Side Effects and Denial of Treatment.
 In: Rational Psychopharmacotherapy and the Right
 of Treatment
 Ayd Med. Comm. Ltd, pp 111 - 116, 1974

3. Borda It. Sloane D., Jick H.:
 Assessment of Adverse Reactions within a Drug
 Surveillance Program
 JAMA 205, pp 99 - 101, 1968

4. Boston Collaborative Drug Surveillance Program:
 Adverse Reactions to the Tricyclic - Antidepressiv
 Drugs
 Lancet, pp 529 - 531, 1972

5. Colin - Jones D., Langman M. J. S., Lawson D. H.,
Vessey M. P.:
Cimetidine and gastric cancer: preliminary report
from post-market surveillance study
Br. Med. J. pp 285, 1982
6. Einstein A.:
Mein Weltbild
Ullstein, Frankfurt/M., Berlin, Wien, 1979
7. Finney, D.:
The Design and Logic of a Monitor of Drug Use
J. chron. Dis., 18, pp 77 - 98, 1965
8. Grohmann R., Strauß A., Gehr C., Rüther E., Hipplius H.:
Zur Praxis der klinischen Therapie mit Psychopharmaka
Pharmacopsychiat., 13, pp 1 - 19, 1980
9. Gross F.:
Unerwünschte und unerwartete Wirkungen von Medikamenten
Münch. med. Wschr. 124 (1982) Nr. 48

10. Heisenberg W.:
Der Teil und das Ganze
dtV, München, 1973
11. Hill A. B.:
Principles of Medical Statistics
Oxford University Press, London, 1971
12. Hutchinson T., Leventhal J, Kramer M, Karch F.,
Lipman A., Feinstein A.:
An Algorithm for the Operational Assessment of
Adverse Drug Reactions
JAMA 242, pp 633 - 638, 1979
13. Inman W. H. W.:
Postmarketing Surveillance of Adverse Drug Reactions
in General Practice I
Br. Med. J. 282, 1131, 1981
14. Inman W. H. W.:
Postmarketing Surveillance of Adverse Drug Reactions
in General Practice II
Br. Med. J. 282, 1216, 1981

15. Jick H., Miettinén O., Shapiro S., Lewels G.,
Siskind V., Slone D.,:
Comprehensiv Drug Surveillance
JAMA, 213, 1455- 1460
16. Kamlah W., Lorenzen P.:
Logische Propädeutik
BI., Mannheim, 1973
17. Kewitz H.:
Unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln: Mechanismen,
Erfassung, Bedeutung
Internist, 6, pp 357- 365, 1978
18. Kimbel K. H.:
The federal Republic of Germany
In: Monitoring for Drug Safety, (W. H. W.: Innan, ed.)
MTP Press ltd., Lancaster, 1980
19. Kramer M., Leventhal J., Hutchinson T., Feinstein A.:
An Algorithm for the Operational Assessment of Adverse
Drug Reactions
JAMA, 242, pp 623- 632

20. Kuhn T. S.:
Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen
Suhrkamp, Frankfurt/M., 1967
21. Mc Mahon B., Pugh T.F.:
Epidemiology: Principles and Methods
Boston: Little, Brown, 1970
22. Nagel S.S., Nef M.:
Policy analysis in social science research
Beverly Hills, Calif.: Sage, App. 3.1, 1979
23. Popper C. R.:
Logik der Forschung
J.C. Mohr (Paul Siebeck) Tübingen 1971
24. Rütger E., Benkert O., Eckmann I., Grohmann R., Helm-
chen H., Hipplius W., Müller-Oerlinhausen B., Poser W.,
Schmidt L., Stille G., Strauß A., Überla K.:
Drug Monitoring in Psychiatrischen Kliniken
Drug Res. 30 (II), 8, 1181- 1183 (1980)

25. Schmidt L., Niemeyer R., Müller-Oerlinghausen B.:
Drug Prescribing Pattern of a Psychiatric University
Hospital in Germany
Pharmacopsychiat. 16, 35- 42 (1983)
26. Slone D., Jick H., Borda I., Feinleib T., Muench H.,
Lipworth L., Beleotti C., Gilman B.:
Drug Surveillance Utilising Nurse Monitors
Lancet II, 901- 903 (1966)
27. Smith M.:
The Case Control of Retrospective Study in Retrospect
J. Clin. Pharm. 21, 269- 274
28. Swett Ch.:
Patterns of Drug Use in Psychiatric Inpatient Wards
J. Clin. Psychiatr. 16, 464- 468 (1979)
29. Tallarida R., Murray R., Eiben C.:
A Scale for Assessing the Severity of Diseases and
Adverse Drug Reactions
Clin. Pharm. Ther. 25, 381-390
30. Überla K. K.:
Faktorenanalyse
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1971

31. Überla K. K.:
Statistische Gesichtspunkte zur Überwachung unerwünschter Nebenwirkungen zugelassener Medikamente
Metinformtherapie 1980, pp. 47
F. K. Schattauer, Stuttgart (1980)
32. Überla K. K.:
Die Qualität der Erfahrung in der Medizin
Münchn. Med. Wochenschrift 46, pp 18- 22 (1982)
33. Venulet J.:
Methods of Monitoring Adverse Reactions of Drugs
Proc. Drug Res. 21, 231- 292 (1977)
34. Wardell W., Tsianco M., Anavekar S., Davis H.:
Postmarketing Surveillance of New Drugs
J. Clin. Pharm. 19, 85- 94 (1979)
35. Weber E., Gundert- Remy U., Walter E., Ding R.,
Harenberg J., Kenne H., Spohr U.:
Experiences and Results of a 5-Year-period of Hospital
Drug Monitoring
IFIP, North- Holl. Publ. Comp. 35-42 (1978)

36. Weizäcker C. F. von:
Die Einheit der Natur
Deutscher Taschenbuchverlag, München 1974
37. Wittgenstein L.:
Logische Grammatik
Bibliographisches Institut, Mannheim 1973

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 12.9.1948 als erstes Kind von Josef und Hermine Scherer, geb. Englam in Straßkirchen geboren.

Von 1954 bis 1959 besuchte ich die Volksschule Straßkirchen, anschließend das Ludwigsgymnasium in Straubing, wo ich 1969 das Abitur ablegte.

Im selben Jahr begann ich an der Universität Erlangen das Studium der Mathematik und Physik mit Schwerpunkt Logik, das ich 1972 an der Universität München mit dem Diplom beendete. Parallel dazu studierte ich von 1972 bis 1976 Philosophie mit Schwerpunkt Linguistik und Wissenschaftstheorie. 1975 nahm ich dann an der Universität München das Studium der Humanmedizin auf, das 1982 mit dem Staatsexamen beendet wurde.

1971 erteilte ich als nebenberufliche Lehrkraft am Ludwigsgymnasium Straubing Unterricht in Mathematik für Unter- und Oberstufe. Von 1972 bis 1975 war ich dann als studentische Hilfskraft am mathematischen Institut der Universität München tätig. Von 1975 bis 1979 Übernahme einer Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft am Fachbereich Luft- und Raumfahrttechnik, wo ich mit Lehrtätigkeit und Forschungsaufgaben aus dem Gebiet der angewandten Mathematik betraut war. Ab 1979 freiberufliche Mitarbeit an der Psychiatrischen Klinik der Universität München, wo ich mit statistischen Auswertungen und der Entwicklung von Software beschäftigt war. Seit 1983 bin ich an dieser Klinik als wissenschaftliche Hilfskraft angestellt.

Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Rüther danke ich für die
Überlassung des Themas und die Übernahme des
Referates.

